UNTERSUCHUNGEN ZUR KURZZEIT-KOMBINATIONSNARKOSE MIT ALFENTANIL UND ETOMIDAT BEIM KANINCHEN

Manfred Bauer

Diss. München
1985

Sofortdruck-Center Blasaditsch GmbH & Co KG · Kitzenmarkt 28 · 8900 Augsburg · Tel. (0821) 51 85 63

Aus der Chirurgischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. Horst Schebitz

angefertigt unter Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt
im Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günter Blümel

UNTERSUCHUNGEN ZUR KURZZEIT-KOMBINATIONSNARKOSE MIT ALFENTANIL UND ETOMIDAT BEIM KANINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Manfred Bauer aus Hilbringen/Saar

München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. W. Leidl
Referent:	Prof. Dr. Dr. h.c. H. Schebitz
Korreferent:	Prof. Dr. E. Dahme
Tag der Promotion:	24. Februar 1984

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0037

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
	Inhaltsverzeichnis	1
	Abkürzungsverzeichnis	4
A.	EINLEITUNG	
I.	Narkose allgemein	5
II.	Narkose beim Kaninchen	5
B.	LITERATURÜBERSICHT	
I.	Alfentanil (R 32 209)	9
1.	Kurzbeschreibung und Chemie	9
2.	Pharmakologie	10
2.1.	Allgemeine pharmakologische Eigenschaften des Anästhetikums	10
2.2.	Pharmakokinetik	11
2.3.	Wirkungen auf wichtige Körperfunktionen und Organsysteme	13
3.	Anwendung bei verschiedenen Spezies	18
II.	Etomidat (R 16 659 und 16 660)	21
1.	Kurzbeschreibung und Chemie	21
2.	Pharmakologie	
2.1.	Allgemeine pharmakologische Eigenschaften des Anästhetikums	22
2.2.	Pharmakokinetik	23
2.3.	Wirkungen auf wichtige Körperfunktionen und Organsysteme	24
3.	Anwendung bei verschiedenen Spezies	30
III.	Kombination von Alfentanil/Etomidat bei verschiedenen Spezies	33

		Seite
IV.	Azaperon (R 1 929)	36
1.	Kurzbeschreibung und Chemie	36
2.	Pharmakologie	36
2.1.	Allgemeine pharmakologische Eigenschaften des Anästhetikums	36
2.2.	Pharmakokinetik	37
2.3.	Wirkungen auf wichtige Körperfunktionen und Organsysteme	37
3.	Anwendung bei verschiedenen Spezies	38
C.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
I.	Zielsetzung	40
II.	Tier- und Versuchsmaterial	40
III.	Versuchsanordnung und Ergebnisse - Gruppe A	42
1.	Untergruppe a	43
2.	Untergruppe b	44
3.	Untergruppe c	45
4.	Untergruppe d	47
5.	Ergebnisse der Reflexbeobachtungen - Gruppe A	47
6.	Ergebnisübersicht - Gruppe A	49
IV.	Versuchsanordnung - Gruppe B	50
1.	Versuchsvorbereitung, ermittelte Parameter, Dosierung und Meßzeitpunkte - Gruppe B	50
2.	Statistische Auswertung	53
3.	Beschreibung, tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse	54
V.	Ergebnisse - Gruppe B	56
1.	Kreislaufparameter	56
2.	Atemparameter, Säure-Basen-Haushalt	61

Seite

D. DISKUSSION 79

I. Klinischer Verlauf, Prämedikation und Dosierung 79
II. Kreislaufparameter 82
III. Atemparameter 84
IV. Schlußfolgerung 88

E. ZUSAMMENFASSUNG 89
SUMMARY 91

F. LITERATURVERZEICHNIS 93

Abkürzungsverzeichnis

A/E	-	Alfentanil/Etomidat
Azap.	-	Azaperon
CT	-	Chirurgische Toleranz
ED_{50}	-	Dosis, bei der 50 % der Individuen eines Kollektivs eine bestimmte Wirkung zeigen
i.m.	-	intramuskulär
i.p.	-	intraperitoneal
i.v.	-	intravenös
KG	-	Körpergewicht
LD_{50}	-	Dosis, bei der 50 % der Individuen eines Kollektivs getötet werden
min	-	Minute
n	-	Anzahl der Tiere oder Anzahl der Phasenmittelwerte, aus denen sich der PhM zusammensetzt
p.appl.	-	post applicationem
PhM	-	repräsentativer Phasenmittelwert
PNP	-	Postnarkotische Phase
SD	-	Standardabweichung
SE	-	Standardfehler
t	-	Zeit
$\bar{x}$	-	Mittelwert

A. EINLEITUNG

I. Narkose allgemein

Die Narkose ist im wesentlichen dadurch zu charakterisieren, daß sie durch Hemmung bzw. Lähmung von Funktionen im ZNS den Organismus in einen Zustand der Analgesie versetzt, sein Bewußtsein ausschaltet sowie Abwehrreaktionen unterdrückt und eine Skelettmuskelrelaxation herbeiführt (40).

Die Narkotika selbst sind je nach ihrem Applikationsmodus in Inhalationsnarkotika und Injektionsnarkotika eingeteilt.
Dem Hauptvorteil der Steuerbarkeit einer Inhalationsnarkose steht die technisch einfacher zu handhabende, allerdings bedingt oder nicht steuerbare Injektionsnarkose gegenüber, wobei je nach apparativen Möglichkeiten sinnvolle Kombinationen der beiden Formen angewandt werden.

Die Steuerbarkeit einer Narkose aber sollte neben den Kriterien der Reversibilität von Ausfallserscheinungen und einer ausreichenden anästhesiologischen Sicherheitsbreite eine Forderung an jedes moderne Narkoseverfahren sein.
Um bei der Injektionsnarkose die Steuerbarkeit zu verbessern, ist man in neuerer Zeit bestrebt, durch ultrakurzwirkende Anästhetika entweder einzeln oder in Kombination eine gewisse Adaptation im Hinblick auf Dauer und Schwere des Eingriffes zu erreichen. Damit sollen die Injektionsverfahren mit kurz- bis langwirkenden Mononarkotika und die Neuroleptanalgesie eine sinnvolle Ergänzung erfahren.

II. Narkose beim Kaninchen

Eine Indikation zur Allgemeinanästhesie beim Kaninchen stellt sich primär bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen in der Kleintierpraxis und bei entsprechenden Versuchsanordnungen in der

experimentellen Medizin.

Die von ERHARDT et al. (33) für die Versuchstierkunde aufgestellten Bedingungen für eine optimale Anästhesie sind sicherlich sinngemäß ebenso auf die Problemstellung in der Kleintierpraxis anzuwenden:

1. Eine dem Eingriff angepaßte Ruhigstellung und Schmerzausschaltung

2. Eine der Dauer des Eingriffes entsprechende Anästhesiezeit

3. Kenntnis des Einflusses der Anästhetika auf versuchswichtige Parameter

4. Ein fachkundiger und sorgsamer Umgang mit dem Versuchstier in der prä- und postanästhetischen Phase

5. Das Vorhandensein ausreichender Hilfsmaßnahmen bei Narkosezwischenfällen (Intubation, Beatmung, Antidota, Kreislaufunterstützung)

In diesem Zusammenhang bedürfen einige Besonderheiten der Kaninchennarkose der Erörterung.
Zunächst kann man davon ausgehen, daß bei Nagern die Narkosetiefe anders zu beurteilen ist als bei den übrigen bekannten Kleintieren. Da Nager eine starke Reflexaktivität aufweisen, bedeutet eine Reflexlosigkeit eine zu tiefe Narkose (43, 137, 147), zumal die Spanne zwischen Reflexfreiheit und Atemlähmung beim Kaninchen sehr eng ist (110). Unterschiedliche Auffassungen bestehen jedoch zu der Frage, welche erhaltenen Reflexaktivitäten eine optimale Narkosetiefe signalisieren. Nach TOBER-MEYER (137) besteht eine operationstüchtige Narkose dann, wenn die Rückenmarksreflexe erloschen und die tieferen Schichten der Bauchdecke nicht mehr schmerzempfindlich sind, während der Cornealreflex bestehen bleibt. MERKENSCHLAGER und HILLER (91) dagegen, die sich auf ein Schema zur Bewertung der Narkosetiefe bei kleinen Versuchstieren von GIRNDT (45) berufen, halten einen positi-

ven Zwischenzehenreflex während der Narkose für unabdingbar, da der Cornealreflex ihrer Ansicht nach vor den Rückenmarksreflexen verschwindet.
GIRNDT hatte 6 verschiedene Stadien zur Bestimmung der Narkosetiefe unterschieden:

1. Ataxien beim Laufen
2. Hinterkörper in Seitenlage
3. Völlige Seitenlage, Kopf in Normalstellung
4. Alle Stellreflexe erloschen, Cornealreflex abgeschwächt, Rückenmarksreflexe erhalten
5. Cornealreflex aufgehoben, Rückenmarksreflexe erhalten
6. Völlige Reflexlosigkeit

FRITSCH (43) vergleicht das 4. Stadium mit einer oberflächlichen Toleranz, das 5. Stadium mit einer tiefen Toleranz und das 6. Stadium mit dem Übergang zur Asphyxie.WESTHUES und FRITSCH (147) plädieren dafür, das Verschwinden der Rückenmarksreflexe beim Kaninchen während der Narkose nicht unbedingt erzwingen zu wollen.

Ferner muß im Rahmen der Injektionsnarkose beim Kaninchen die Tatsache Berücksichtigung finden, daß bei intravenöser Applikation von länger wirkenden Anästhetika eine Tendenz zur schnell eintretenden Atemlähmung besteht (33).

Die Inhalationsnarkose, bei kurzen Eingriffen mit einem relativ hohen Aufwand und wegen der notwendigen Atmung über eine Maske mit eingeschränkter Manipulationsmöglichkeit im Kopfbereich verbunden (150), stößt bei längeren Eingriffen mit der Notwendigkeit der Intubation auf ihre Grenzen. Die Intubation nämlich ist wegen der anatomischen Engpaßsituation im Pharynx- und Glottisbereich sowie der Perforationsgefahr im Bifurkationsbereich der Trachea und der starken Blutungsneigung der Schleimhaut schwierig durchzuführen (33, 144).

Einen Überblick der Anästhesiemethoden beim Kaninchen vermögen zahl-

reiche Arbeiten zu geben (16, 33, 34, 42, 52, 110). Die meisten Injektionsanästhetika eignen sich demzufolge für mittel- bis langfristige Eingriffe und ziehen größtenteils längere Aufwachphasen nach sich (z.B.: Ketamin/Xylazin, Pentobarbital). Im Sinne der oben angeführten Voraussetzungen für eine optimale Anästhesie ist es erstrebenswert, für vielerlei Kurzeingriffe beim Kaninchen in Praxis (z.B.: Zahnbehandlungen) und experimenteller Medizin (z.B.: Legen arterieller oder venöser Katheter) eine Injektionsnarkose zur Verfügung zu haben, die zuverlässig eine kurze Chirurgische Toleranzphase mit ggf. möglicher Verlängerung und kurzer Nachschlafphase bedingt. Voraussetzung hierzu sind intravenöse Applizierbarkeit und somit schnelle Anflutung sowie schnelle Metabolisierung und Exkretion der Anästhetika, wodurch eine kurze Aufwachphase erzielt wird.

Von den für eine Injektionskurznarkose beim Kaninchen in Betracht kommenden Anästhesieverfahren mit Steroiden (12), Thiobarbituraten (120) und Propanidid (149), bewährte sich in Praxis und experimenteller Chirurgie das letztere (33, 34, 42, 110). Mit 20 - 40 mg/kg KG Propanidid i.v. erreicht man eine Chirurgische Toleranz von 5 - 7 Minuten Dauer. RECHL (110) konnte einer Histaminfreisetzung durch Propanidid beim Kaninchen keine eindeutigen Wirkungen auf den Organismus zuordnen.
In der Humanmedizin dagegen sind anaphylaktoide Reaktionen bis hin zu starken Kreislaufdepressionen ursächlich auf eine Histaminfreisetzung durch Propanidid zurückzuführen (22, 27, 87).

In der vorliegenden Arbeit soll eine weitere Möglichkeit der Kurznarkose auf ihre Anwendbarkeit beim Kaninchen geprüft werden. Als Anästhetika, die für eine Kurzzeitkombinationsnarkose von ihrem pharmakokinetischen Profil her in Frage kommen, eignen sich das ultrakurzwirkende Fentanylderivat Alfentanil als Analgetikum und das ultrakurzwirkende Etomidat als Hypnotikum.
Eine im Laufe der Voruntersuchungen festgestellte Exzitationsanfälligkeit beim Kaninchen auf diese Kombination hin soll mit Hilfe einer Prämedikation mit dem Neuroleptikum Azaperon ausgeschaltet werden.

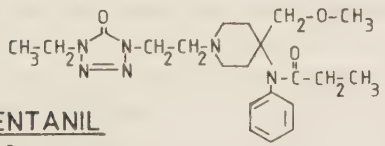
B. LITERATURÜBERSICHT

I. Alfentanil (R 32 209)

1. Kurzbeschreibung und Chemie

Alfentanil, chemisch ein N-[1-[2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)ethyl]-4-(methoxymethyl)-4-piperidinyl]-N-phenyl-propanamid, ist ein besonders kurz wirksames Narkotikum und das jüngste Derivat aus der Reihe der potenten Analgetika vom Typ des Fentanyl (R 4 263, JANSSEN).

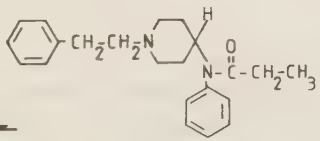
Die 1976 von der Firma Janssen synthetisierte Substanz befindet sich als Alfentanilmonohydrochlorid in der injektionsfertigen Lösung (5 ml-Ampulle). Die Grundsubstanz ist ein weißes, kristallines, in Wasser leicht lösliches Pulver mit einem Schmelzpunkt von 135 - 140° Celsius. 1 ml der wässrigen Injektionslösung enthält 0,5 mg Alfentanilmonohydrochlorid und 9,0 mg Natriumchlorid bei einem pH-Wert von 4,3 - 6 (72, 100, 102).
Zum Vergleich Strukturformel, Summenformel und Molekulargewicht von Muttersubstanz und Derivat (101):



ALFENTANIL

$C_{21}H_{32}N_6O_3$

MW 416,52



FENTANYL

$C_{22}H_{28}N_2O$

MW 336,48

2. Pharmakologie

2.1. Allgemeine pharmakologische Eigenschaften des Anästhetikums

Die Synthese von Alfentanil ist im Rahmen der Bemühungen zu sehen, ein Analgetikum mit einem raschen Wirkungsbeginn, einer an die operative oder klinische Situation angepaßte Wirkungsdauer, einer präzis definierten Dosiswirkungsbeziehung und einem maximalen Sicherheitsindex zur Verfügung zu haben (72). Diesen Ansprüchen versucht Alfentanil als Ultrakurzanalgetikum mit Prolongationsmöglichkeit zu entsprechen. Im Vergleich zu Fentanyl setzt nach Alfentanil i.v. die Wirkung dreimal schneller ein und die Wirkungsdauer ist dreimal kürzer, während der Wirkungshöhepunkt 1 - 2 Minuten p.appl. eingetreten ist (102). Die analgetische Potenz ist jedoch ca. viermal niedriger als die des Fentanyl (19, 102).

Da wir es bei Alfentanil mit einem synthetischen Analgetikum vom Morphintyp zu tun haben, ist der Wirkungsmechanismus vermutlich in einem Angriff auf thalamo-kortikale Projektionen sowie der Dämpfung polysynaptischer Rückenmarksreflexe zu vermuten (40).

Eine vollständige Antagonisierbarkeit der Wirkungen von Alfentanil mit Naloxon ist von NIEMEGEERS (102) bei Ratten und von BROWN und PLEUVRY (8) bei Kaninchen nachgewiesen, wobei von letzteren Autoren die Effizienz von Naloxon bei Alfentanil höher eingestuft wird als bei Fentanyl. Die Sicherheitsindizes von 850 beim Hund, 1080 bei der Ratte und 669 bei der Maus kennzeichnen ein vergleichbar sicher anwendbares Anästhetikum (100, 102, 103). Die durchschnittlichen intravenösen Toxizitätswerte werden von NIEMEGEERS (104) mit einer LD_{50} von 72,9 mg/kg KG bei der Maus, 46,95 mg/kg KG bei der Ratte, 76,8 mg/kg KG beim Meerschweinchen und schließlich 79,55 mg/kg KG beim Hund angegeben, berechnet auf das Mittel der Werte für beide Geschlechter. Bei der Ratte ergibt sich dabei keine Korrelation zwischen Infusionsgeschwindigkeit und Mortalitätsrate.

Fertilitätsstörungen wurden nach Alfentanil bei Ratten nicht beobachtet. Weder bei Ratten noch bei Kaninchen konnten embryotoxische oder teratogene Effekte nachgewiesen werden. Hohe Dosierungen führten jedoch zu einem Rückgang der Überlebensrate der Nachkommenschaft (68, 69, 70, 71).

Potenzierte Wirkungen von Alfentanil in Kombination mit anderen Anästhetika wie Flunitrazepam, Droperidol, Methohexital, Etomidat und Lachgas beobachtete DE CASTRO (18).

In vergleichenden tierexperimentellen Untersuchungen sehen NIEMEGEERS und HÖRIG (104) zusätzliche Vorteile von Alfentanil gegenüber der kardiovaskulären und autonom-nervalen Stabilität des Fentanyls. Die Analgesie setzt außerordentlich schnell ein, ist kurzdauernd und von einer schnellen Erholung gefolgt. Wegen der kurzen Wirkungsdauer ist die Substanz besonders für kurze Eingriffe geeignet. Wegen des großen Sicherheitsindex kann Alfentanil in hohen Dosen, entweder als Bolus oder fraktioniert, und auch als kontinuierliche Infusion verabreicht werden, so daß Anpassung an Dauer und Schwere des chirurgischen Eingriffes erfolgen kann. In jedem Fall ist die postnarkotische Erholungsphase sehr kurz, wodurch sich das Risiko der postoperativen Atemdepression oder einer Remorphinisierung vermindert und die postoperative Überwachung erleichtert wird.

2.2. Pharmakokinetik

In Untersuchungen bei Ratten stellten MICHIELS et al. (95) fest, daß die Elimination von Alfentanil aus dem Plasma einem dreiphasigen Ablauf entspricht.
Die erste Phase, in der eine schnelle Verteilung des unmetabolisierten und damit wirksamen Pharmakons vom zentralen zum peripheren Kompartiment stattfindet, dauert 6 Minuten. In der zweiten Minute sind dabei 9 - 10 % des Wirkstoffs im Blut zu finden, während ca. 90 % schon im Gewebe verteilt sind.

Die zweite Phase bis zur 60. Minute weist eine langsamere Elimination des unmetabolisierten Pharmakons aus dem Plasma auf und wird gleichzeitig durch das Auftreten von Metaboliten charakterisiert.
Die dritte Phase schließlich zeichnet sich durch das Verschwinden der Metaboliten aus dem Plasma aus, zunächst mit einer Halbwertzeit von 1,13 h bis zur 6. Stunde, gefolgt von einer zur endgültigen Ausscheidung führenden Halbwertzeit von 7,12 h.
Unmetabolisiertes Alfentanil war bis zu 1,5 h nach der Verabreichung nachweisbar, wobei die unveränderte Substanz bis zur 6. Minute p.appl. mit einer Halbwertzeit von 1,7 min und danach mit einer Halbwertzeit von 11 min vom zentralen zum peripheren Kompartiment verteilt wird.
Eine höhere Eliminationsgeschwindigkeit als der Leberblutfluß bewältigen könnte, ließ die Autoren eine extrahepatische Metabolisierung vermuten.
Die Plasmabindung von Alfentanil bei der Ratte belief sich auf 83 %.
Im gleichen Rattenversuch wurden die höchsten Gewebekonzentrationen von Alfentanil zur 15. Minute p.appl. in der Leber und Niere nachgewiesen. Zur gleichen Zeit erreichte die Fettgewebskonzentration des Pharmakons ca. ein Zehntel der Lebergewebskonzentration. Zwischen 2. - 4. Minute nach der Applikation sind Höchstkonzentrationen in abfallender Reihenfolge in Lunge, Nebennieren, Pankreas, Herz, Thymus, Muskelgewebe, Milz, Hoden und im Gehirn festzustellen.
1 - 2 h nach der Verabreichung wurden 20 - 26 % der Anfangsdosis im Dünndarm gefunden, nach 6 h waren 17 % im Dickdarm.

Die Ausscheidung von Alfentanil erfolgt rasch und vollständig in Form einer größeren Anzahl von Metaboliten. Nach 24 Stunden wurden beim Hund die Hälfte (93), bei der Ratte sogar 88,3 % der Anfangsmenge ausgeschieden (94). Nach 4 Tagen betrug die Ausscheidungsrate beim Hund 85 %, bei der Ratte 96,8 %. Dabei verteilte sich die Gesamtausscheidung beim Hund auf 77 % im Urin und 8 % in den Fäces, während die Ratte dabei ein Verhältnis von 72,8 % : 24 % aufwies.

In pharmakokinetischen Studien beim Menschen wurde nach BOVILL et al. (6) ein dreiphasiger Abbau von Alfentanil im Plasma sichtbar.

Die Abfallsraten der ersten beiden Phasen gleichen dabei denen des Fentanyl und lassen auf eine schnelle Verteilung beider Pharmaka schließen. Die letzte Phase hingegen weist für Alfentanil eine Eliminationshalbwertzeit von ca. 87 min auf, während für Fentanyl 219 min angegeben werden (90). Diese Tatsache läßt sich mit der kürzeren Wirkungsdauer von Alfentanil in Übereinstimmung bringen.

Gegenstand einer Arbeit von SCHÜTTLER und STOECKEL (127) ist ebenfalls der pharmakokinetische Vergleich von Alfentanil und Fentanyl. Den unbestreitbaren Vorteilen des Fentanyl, wie der hohen analgetischen Potenz, der großen therapeutischen Breite - mit Ausnahme der respiratorischen Insuffizienz - und der geringen Wirkung auf das kardiovaskuläre System, stehen dessen Nachteile wie die hohe Halbwertzeit und respiratorische Reboundphänomene gegenüber. Aus den Untersuchungen folgerten die Autoren, daß Alfentanil aufgrund seines pharmakokinetischen Profils, und zwar einer Eliminationshalbwertzeit von 70 min bei geringen individuellen Schwankungen und dem Fehlen eines sekundären Plasmaspiegelanstiegs, die Nachteile von längerwirkenden Opioiden zu umgehen vermag.

2.3. Wirkungen auf wichtige Körperfunktionen und Organsysteme

Wie alle Morphinderivate beeinflußt Alfentanil das Vegetative Nervensystem.
Bei einer intravenösen Applikation von 0,04 - 1,2 mg/kg KG Alfentanil beim Hund war ein neurovegetatives Gleichgewicht zu registrieren, bei dem sich Sympathikus- und Vagusaktivität die Balance halten. Unterhalb dieser Dosierung überwiegt die Vagus-, darüber die Sympathikusaktivität. Sehr hohe Dosierungen (5 - 10 mg/kg KG) führen zu einer völligen neurovegetativen Imbalance. Die Sympathikushyperaktivität wird dabei indirekt auf eine Katecholaminfreisetzung zurückgeführt (19, 140).

Am EEG lassen sich die Wirkungen von Alfentanil auf das Zentralnervensystem ebenso wie bei anderen narkotischen Analgetika durch Vergrößerung der Amplitude bei verminderter

Frequenz erfassen. Die kurze Wirkungsdauer zeigt sich in der raschen Normalisierung des EEG. Die für die Analgesie typischen langsamen Wellen mit großer Amplitude verschwinden eher im Kortex als im Subkortex. Dies deutet auf einen die kortikale Suppression überdauernden analgetischen Effekt hin. Ebenso läßt sich aus diesem Sachverhalt eine für die Narkose notwendige Ergänzung mit einem Hypnotikum ableiten. Jedoch scheint mit hohen Dosierungen trotz der zentralen Erregbarkeit eine Monoanästhesie mit Alfentanil möglich, da EEG-Analysen während Stimulationsversuchen eine deutliche Unterdrückung der Reizafferenz signalisierten (146).

Typische subklinische EEG-Phänomene, wie isolierte oder multiple Spitzen und das Auftreten von Krämpfen bei neurotoxischen Dosen (19), erlauben nach WAUQUIER (146) eine Zuordnung von Alfentanil zu den exzitationsfördernden Anästhetika.

Alle Opiate beeinträchtigen die A t m u n g durch eine Verminderung der Reaktivität bulbärer Chemorezeptoren gegenüber CO_2-Partialdruck-Anstieg bzw. pH-Abfall im umgebenden Gewebe (84).

Beim Menschen bewirkten 0,0064 mg/kg KG Alfentanil eine signifikante Erhöhung der endexspiratorischen CO_2-Konzentration. Dosierungen unterhalb der o.a. hatten keine Veränderungen dieses Parameters zur Folge, beeinflußten jedoch dosisabhängig die CO_2-Ventilationsantwortkurve im Sinne einer Rechtsverschiebung (77).

SCAMMAN et al. (121) untersuchten nach der intravenösen Gabe von Fentanyl und Alfentanil das Verhalten des CO_2-Partialdruckes, der sich auf ein konstantes Atemvolumen von 30 Litern atmosphärischer Luft einstellt ($CO_2$30). Hohe Dosierungen Fentanyl (0,003 mg/kg KG) bedingen ein Anwachsen des $CO_2$30 für 80 Minuten, während niedrige Dosierungen (0,0015 mg/kg KG) diesen Parameter für 30 Minuten ansteigen lassen. Alfentanil hingegen führt bei hohen Dosierungen (0,014 mg/kg KG) zu einer Erhöhung des $CO_2$30 bis zu 4 Minuten, während niedrige Dosierungen (0,0075 mg/kg/KG) keinen Unterschied

zur Placebowirkung erkennen ließen.

SUTTMANN und DOENICKE (133) wiesen eine exakte dosisabhängige Atemdepression anhand des endexspiratorischen CO_2-Konzentrationsanstiegs für Alfentanil nach. Als Maximaldosis für eine erhaltene Spontanatmung wurde 0,02 mg/kg KG Alfentanil ermittelt.
Fentanyl zeigte in etwa den gleichen atemdepressiven Effekt wie 10-fach höher dosiertes Alfentanil.

Bei Patienten, die sich in oberflächlicher Inhalationsnarkose befanden, führte die Verabreichung von 0,005 mg/kg KG Alfentanil i.v. nach minimal 3 bis maximal 4 Minuten zu einer wiedereinsetzenden Spontanatmung, die jedoch unzureichend in bezug auf Frequenz, Atemzugvolumen und endexspiratorischen CO_2-Werte war (53).

In einer Vergleichsstudie von Alfentanil mit Fentanyl beim Kaninchen offenbarte sich ebenfalls eine dosisabhängige Depression der Atemfunktion nach intravenöser Gabe von Alfentanil (7).
Während eine Dosis von 0,002 mg/kg KG Alfentanil keinen signifikanten Effekt markierte, wurde die Atemfrequenz bei 0,004 mg/kg KG signifikant für 5 Minuten (bei gleichbleibendem Atemminutenvolumen) erniedrigt. Ab 0,006 mg - 0,010 mg/kg KG ergaben sich dann signifikante Abnahmen der Atemfrequenz u n d des Atemminutenvolumens für eine Zeitdauer von 5 Minuten. Höhere Dosierungen als 0,01 mg/kg KG Alfentanil führten zu konvulsionsartigen Erscheinungen bei dem Kaninchen. Diese Erscheinungen waren auch schon ab 0,008 mg/kg KG zu beobachten, wenn die Gesamtdosis schneller als innerhalb von 60 - 75 Sekunden injiziert wurde.
Der für 5 Minuten im gesamten oben genannten Dosierungsspektrum signifikant erhöhte CO_2-Partialdruck ist nach weiteren 10 Minuten wieder auf den Kontrollwert abgesunken. Ebenso verhält sich der pH-Wert, während das Standard-Bikarbonat keinerlei Veränderungen erfährt. Verglichen mit Fentanyl zeigt Alfentanil bei höheren Dosierungen 2-fach schwächeren und bei niedrigen Dosierungen 3,5-fach schwächeren Einfluß auf die Atmung. Für Alfentanil liegt dabei die Spitzenwirkung auf die Atmung bei 3 Minuten p.appl., für Fentanyl

bei 5 Minuten. Die ansonsten ähnlichen atemdepressiven Wirkungen beider Substanzen benötigten jedoch bei Alfentanil die halbe Zeit zur Rückkehr auf Kontrollwerte. Wiederholte Applikationen von Alfentanil im Abstand von 10 Minuten demonstrierten dennoch reproduzierbare Spitzenwirkungen auf die Atemparameter. Der auf die Veränderung der Atemparameter hin gesunkene pH-Wert ist am Ende jeder 10 Minuten-Periode zur Norm zurückgekehrt.

Beim Hund werden nach D'AUBIOUL et al. (17) intravenöse Gaben von Alfentanil ab 0,0125 mg/kg KG durch einen signifikanten Anstieg des CO_2-Partialdruckes im arteriellen Blut beantwortet. Der O_2-Partialdruck sinkt erst signifikant ab 0,1 mg/kg KG und wird begleitet von einem Anstieg des Laktatspiegels, der sich aus dem Freisetzen der Substanz aus der Skelettmuskulatur erklärt und damit eine metabolische Azidose verursacht. Der arterielle Base-Excess wird bei der geringsten oben angegebenen Dosis negativ beeinflußt.

KAY, B. und PLEUVRY (77) untersuchten u.a. die K r e i s l a u f b e e i n f l u s s u n g durch Alfentanil beim Menschen. Die Herzfrequenz verändert sich danach nicht signifikant innerhalb von 10 Minuten nach der i.v.-Applikation von 0,0016 - 0,0064 mg/kg KG Alfentanil.
KRAMER et al. (79) konstatierten einen vorübergehenden Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz nach Applikation von 0,02 mg/kg Alfentanil i.v. bei prämedizierten, im Wachzustand befindlichen Patienten, wobei die Auswurfleistung des Herzens jedoch konstant blieb. Ähnliche Veränderungen zeigten sich in flacher Neuroleptanalgesie nach 0,02 oder 0,04 mg/kg KG Alfentanil i.v., jedoch dauerte die Blutdrucksenkung länger und der Herzfrequenzabfall war weniger deutlich. Die gleichen Autoren vermuten an anderer Stelle im Rahmen einer Anästhesie für eine aorto-coronare Bypass-Operation als Hauptursache für den Abfall des arteriellen Mitteldrucks nach Alfentanil eine periphere Vasodilatation. In der Wachphase scheint dies die alleinige Ursache zu sein, während in der Narkose auch andere Pharmaka (Lachgas) einen Einfluß auf den Mitteldruck haben können (80).

Während einer Kombinationsnarkose (Lorazepam - Prämedikation, Etomidat/Pankuronium-Bromid, weiterführender Etomidat-Tropf und Beatmung mit sauerstoffangereicherter Luft) führte eine hohe Dosierung von Alfentanil i.v. (0,12 mg/kg KG) zu einem geringfügigen Abfall des mittleren Blutdruckes und des peripheren Gefäßwiderstandes. Die Herzfrequenz fiel anfangs wenig ab, um später mäßig anzusteigen (119).

VAN DE WATER et al. (140) untersuchten bei anästhesierten Hunden die kardialen und hämodynamischen Effekte von Alfentanil:

Auf eine Belastungsdosis von 0,16 mg/kg KG Alfentanil i.v. und darauffolgenden Dosierungen bis zu 1,25 mg/kg KG i.v. stellte sich eine Bradykardie mit partiellen AV-Blocks ein, bedingt durch die Vagusstimulierung in niedrigen Dosisbereichen bei nicht-atropinisierten Tieren. Das Fehlen von Rhythmusstörungen in höheren Dosierungsbereichen (bis 5 mg/kg KG i.v.) bei gleichzeitiger Herzfrequenzsteigerung ist der vermehrten Sympathikusaktivität zuzuschreiben. Einen geringfügig positiv inotropen Effekt hatten intravenöse Dosierungen von 0,16 - 2,5 mg/kg KG zur Folge. Im gesamten hier angewandten Dosierungsspektrum wird kein Einfluß auf Körper- oder Lungengefäßsystem deutlich. Ein auf die Belastungsdosis hin initialer Abfall von Herzfrequenz und rate-pressure-Produkt (Systolischer Blutdruck x Herzfrequenz) veränderte sich nach den zusätzlichen Gaben von Alfentanil nicht weiter, was auf einen gleichbleibenden Sauerstoffbedarf des Myokard rückschließen läßt. Bei der massiven Dosis von 5 mg/kg KG i.v stellte sich wahrscheinlich ein negativ inotroper Effekt ein.

Gleichhohe massive Dosen in einer konstanten Perfusion jedoch (6 mg/kg KG/h) haben bei anästhesierten und nicht-atropinisierten Hunden nur eine geringfügige Änderung der kardiovaskulären Parameter zur Folge, wie DE CASTRO et al. (19) ermittelten. Im Gegensatz zu anderen Morphinabkömmlingen wie Piritramid und Pethidin, halten Alfentanil und Fentanyl ihrer Meinung nach das kardiovaskuläre System bei äquianalgetischen Dosierungen stabil mit dem zusätzlichen Vorteil eines vermehrten venösen Rückflusses und einer stärkeren myokardialen Kontraktilität.

Bei nicht-anästhesierten Hunden führten 0,05 - 0,4 mg/kg KG Alfentanil i.v. zu einer dosisabhängigen Bradykardie, teilweise mit kurzen Perioden von Sinusunterbrechungen und atrioventrikulären Dissoziationen mit Extrasystolen. Dieses Phänomen ist nach D'AUBIOUL et al. (17) mit der Vagusstimulierung durch Alfentanil zu erklären.

Im Vergleich mit Fentanyl wirkt Alfentanil bei äquianalgetischen Dosierungen dreimal schwächer auf die Myokardfunktion als Fentanyl, wie SIEPMANN und HARTUNG (130) mit Untersuchungen bei Ratten feststellten.

Nach Alfentanil i.v. konnte bei 6 Probanden kein meßbarer Histaminanstieg festgestellt werden (28). Diese Tatsache gewinnt dadurch Bedeutung, daß i.v. zu applizierende Hypnotika, Narkotika, Muskelrelaxantien und Arzneimittel zur Prämedikation in der Lage sind, Histamin freizusetzen und dadurch anaphylaktoide Reaktionen bis hin zu schweren Herz-Kreislauf-Komplikationen verursachen können (27).
Beim Hund konnte nach Alfentanil ebenfalls kein Histaminanstieg im Plasma nachgewiesen werden (73).

3. Anwendung bei verschiedenen Spezies

Mit einer Dosis von 0,12 mg/kg KG Alfentanil ist beim M e n s c h e n ein Schlafzustand zu erreichen, der zur Induktion einer Inhalationsnarkose geeignet ist, wenn rechtzeitig für Muskelrelaxation gesorgt ist (142).
Hauptsächlich jedoch wird Alfentanil in der Humanmedizin im Rahmen der Neuroleptanalgesie eingesetzt. Zur Einleitung kommen nach Prämedikation mit Atropin und Benzodiazepinen Hypnotika wie Thiopental, Etomidat oder Althesin, sowie Muskelrelaxantien zur Intubation zum Einsatz. Bei der Aufrechterhaltung wird mit Lachgas-Sauerstoff-Gemisch beatmet sowie Alfentanil bei Bedarf verabreicht. Spontanatmung ist noch mit einem ersten Bolus von 0,012 mg/kg KG Alfentanil möglich, intubierte Patienten erhalten je nach Dauer des Eingriffes 0,02 - 0,10 mg/kg KG. Diese Menge wird entweder über verteilte In-

jektionen oder als ein hoher Anfangsbolus gegeben, je nach gesundheitlicher Belastbarkeit des Patienten und Dauer des Eingriffes. Dabei erreichen 0,007 - 0,015 mg/kg KG eine Analgesiedauer von 10 - 15 Minuten (142).
Die im allgemeinen als Hauptnebenwirkungen der narkotischen Analgetika geltenden Eigenschaften wie Atemdepression und Vagushyperaktivität, dürften bei einem curarisierten, beatmeten und atropinisierten Patienten kaum noch eine Rolle spielen (104).

In der Humanmedizin ist nach VANDEN BUSCHE und NOORDUIN (142) mit Alfentanil ein potentes, schnell- und kurzwirksames Analgetikum verfügbar geworden, das alle Eigenschaften zur Anwendung bei kurzdauernden und, als Infusion, auch bei länger dauernden Eingriffen in sich vereinigt. Dabei wird eine schnellere, besser steuerbare und kürzere Wirkung erzielt, so daß sogar ambulante Patienten behandelt und die postoperativen Überwachungsmaßnahmen erheblich vereinfacht werden können.

Die niedrigste ED_{50}, unter deren Wirkung eine Intubation beim H u n d durchführbar ist, beträgt nach DE CASTRO (19) 0,005 mg/kg KG Alfentanil i.v. Beim Hund wird durch Alfentanil außerdem eine starke antiemetische Wirkung erzielt (100).

Bei der R a t t e wird die analgetische Wirksamkeit des Alfentanil im Schwanzretraktionstest nachgewiesen, bei dem auf einen bestimmten Schmerzstimulus hin die Retraktionszeit des Schwanzes gemessen wird. Bleibt die Reaktion länger als 10 Sekunden aus, so ist dies gleichbedeutend mit Chirurgischer Toleranz. Die minimale ED_{50} beträgt 0,044 mg/kg KG. Bei Verabreichung der doppelten ED_{50} hält die analgetische Aktivität 11 Minuten an, bei der 16-fachen ED_{50} 36 Minuten. Als Infusion wurden innerhalb von 6 Stunden 13,55 mg/kg KG Alfentanil gegeben, was bei einem Menschen von 75 kg KG etwa 1 g entspricht. Nach dieser enormen Pharmakonmenge erholt sich die Ratte nach 38 Minuten. Eine Injektion von 0,01 mg/kg KG Naloxon hebt sofort und vollständig sämtliche Wirkungen von 0,16 mg/kg KG Alfentanil auf: die Atemdepression, die Muskelstarre,

den Verlust des Aufrichtungsreflexes, die Blockade des Pinna- und Cornealreflexes sowie die Chirurgische Toleranz. Um eine gleichaktive Fentanyldosis zu antagonisieren, sind jedoch 0,02 mg/kg KG Naloxon erforderlich (102).

Für das K a n i n c h e n scheinen bisher keine Dosierungsangaben für Alfentanil zum Erreichen einer Chirurgischen Toleranz vorzuliegen. In einer Untersuchung der Atemdepression von Alfentanil beim Kaninchen wurde mit Dosierungen von 0,002 - 0,10 mg/kg KG gearbeitet, wobei schnelle Injektionen von 0,008 - 0,010 mg/kg KG und Dosierungen darüber zu Konvulsionen führten (7).
In einer anderen Studie werden 0,01 mg/kg KG über 60 Sekunden zur Minimierung des Konvulsionsrisikos gegeben (8).

II. Etomidat(R 16 659 und R 16 660)

1. Kurzbeschreibung und Chemie

Etomidat, ein 1965 von der Firma Janssen synthetisiertes, barbituratfreies, ultrakurzwirkendes Hypnotikum ohne analgetische Eigenschaften, besitzt nur als R(+)-Isomer eine hypnotische Wirkung (61, 66). Zur Zeit sind zwei Formulierungen des weiß - gelblichen, kristallinen oder amorphen Pulvers verfügbar:

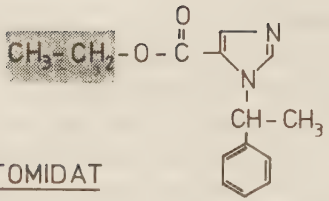
a) Etomidatbase (R 16 659) in der handelsüblichen Lösung zu 2 mg/ml (Hypnomidate^{R}).

Summenformel:	$C_{14}H_{16}N_2O_2$
Molekulargewicht:	244,28
Schmelzpunkt:	65 - 70°C.
Löslichkeit:	- im Wasser fast nicht - in organischen und anorganischen Säuren mit einem pH-Wert < 3 und in Propylenglykol gut - sehr gut in Alkohol und Chloroform

b) Etomidat - HCl (R 16 660) als Konzentrat zur klinischen Prüfung zu 125 mg/ml.

Summenformel:	$C_{14}H_{16}N_2O_2HCl$
Molekulargewicht:	280,75
Schmelzpunkt:	138 - 144°C.
Löslichkeit:	- in Wasser, Methanol und Chloroform sehr gut

Im folgenden ist die Strukturformel von Etomidat, einem R-(+)-äthyl-1-(1-phenyl-äthyl)-1-H-imidazol-5-carboxylat, dargestellt. Vom Hypnotikum Metomidat (R 7 315) unterscheidet es sich lediglich durch Substitution der Methyl-Gruppe (CH_3) durch eine Äthyl-Gruppe (CH_2-CH_3) am C_1-Atom:



ETOMIDAT

2. Pharmakologie

2.1. Allgemeine pharmakologische Eigenschaften des Anästhetikums

Grundlegende Wirkungsparameter von Etomidat wurden in einer Studie von JANSSEN et al. (67) beschrieben. Danach hat Etomidat im Vergleich mit Barbituraten und Propanidid als stark- und kurzwirksames Hypnotikum zu gelten, wobei 1 mg/kg KG bei der Ratte, i.v. verabreicht, innerhalb einer Minute zur Hypnose führt. Die Dauer der Hypnose ist abhängig von der absoluten Dosierung, der Wirkungseintritt von Ataxie und Hypnose ist korreliert mit der Infusionsgeschwindigkeit, jedoch nicht mit der absoluten Dosis. Niedrigere Dosierungen führten immer zur Ataxie ohne nachfolgende Hypnose.
Vergleichbare Ergebnisse wurden bei anderen Tierarten gewonnen. Der therapeutische Index beträgt für das Meerschweinchen 50,5, für das Kaninchen 29, für Ratten, je nach schneller oder langsamer Injektionsgeschwindigkeit 19,7 bzw. 31,7 und bei Hunden 15,9. Im Vergleich zu den oben erwähnten anderen Hypnotika liegen die therapeutischen Indizes wesentlich günstiger. Die Erholungszeiten von der Hypnose verhielten sich reziprok zur Dauer des hypnotischen Effektes, wobei niedrige Dosierungen dreimal längere Erholungsphasen verursachten als höhere (67, 102).Katzen weisen nach BAIKER-HEBERLEIN et al. (3) eine nicht lineare und eher parabolisch verlaufende Dosis-Wirkungsbeziehung auf. Die Wirkung von Etomidat wurde dabei an einer Unterdrückung des Pinna-Reflexes ermittelt.

Übereinstimmend konnte bei allen Labortieren gezeigt werden, daß mit steigender Injektionsgeschwindigkeit die Wirkungsstärke und die To-

xizität leicht zunehmen, ohne jedoch die Sicherheitsbreite zu beeinträchtigen. Etomidat zeigte keine teratogenen oder embryotoxischen Schäden bei Ratten und Kaninchen und beeinträchtigte deren Fertilität nicht (67). Der hohe Sicherheitsindex und die kurze Wirkungsdauer von Etomidat erlauben sowohl eine höhere Dosierung zum Erreichen einer längeren Wirkung als auch das Aufstellen von geeigneten Infusionsmodellen. Kumulationseffekten, durch welche eine Verlängerung der Nachschlafphase bedingt wird, sollte durch die Analyse der Pharmakokinetik bei der jeweiligen Spezies begegnet werden (76, 126, 141).

2.2. Pharmakokinetik

Beim Menschen tritt nach intravenöser Verabreichung von Etomidat ein zweiphasiger Abfall des Plasmaspiegels auf.
SCHÜTTLER et al. (125) vergleichen diesen Sachverhalt mit einem offenen Zweikompartiment-Modell, dem keine exakten anatomisch-physiologischen Äquivalente zuzuordnen sind, während der hypnotische Wirkort dem zentralen Kompartiment zuzuschreiben ist. Die Halbwertzeit der ersten Phase wird mit 3 min, die der folgenden langsameren Phase mit 70 min (biologische Halbwertzeit) angegeben. HEYKANTS et al. (60) geben die biologische Halbwertzeit beim Menschen mit 75 min an, während andere Autoren längere Halbwertzeiten ermittelten (21).

Der Transport von Etomidat im Körper wird durch die Bindung an Plasmaproteine bewerkstelligt (92).

Pharmakokinetische Studien bei der Ratte von HEYKANTS et al. (61) zeigten ebenfalls einen schnellen Plasmaspiegelabfall nach intravenöser Injektion von Etomidat. 2 Minuten p.appl. sind noch 2,5 % der ursprünglich verabreichten Menge im Blut zu finden. Dabei ist der Hauptanteil in die Erythrozyten penetriert.Schon 1 Minute nach der Verabreichung sind im Gehirn Maximalkonzentrationen erreicht. Dies erklärt den schnellen Wirkungseintritt. Auch die Elimination aus dem Gehirn erfolgt rasch. Andere Organe, wie Lungen, Nieren, Skelettmus-

kulatur, Herz und Milz nehmen das Hypnotikum schnell auf. In diesen Organen werden innerhalb von 2 Minuten Maximalkonzentrationen erreicht. Fettgewebe, Hoden und Magen erreichen erst nach 7 - 28 Minuten ihre Höchstkonzentrationen.

Innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation sind beim Menschen etwa 75 % (60) und bei der Ratte etwa 77 % der Substanz mit dem Urin ausgeschieden. Im gleichen Zeitraum beträgt die Ausscheidung über die Fäces 13 %. Den größten Anteil der Ausscheidungen stellt der Hauptmetabolit des Etomidat, eine durch Hydrolyse der Esterbindung entstandene Karbonsäure. Nur etwa 2 % verlassen den Organismus in unmetabolisierter Form.

Zur Frage der Lokalisierung der Biotransformation weisen HEYKANTS et al. (61) und LEWI et al. (85) nebst der Aktivität von Leberesterasen auf eine Beteiligung von Plasmaesterasen hin, während GHONEIM und VAN HAMME (44) dies aufgrund von spezifischen Esterase-Hemmungsuntersuchungen bei Mensch und Hund bestreiten. Eine alleinige Biotransformation in der Leber nehmen auch SCHÜTTLER et al. (125) an, da bei ihren Untersuchungen die sehr hohe totale Plasma-Clearance von Etomidat dem 'Liver-blood-flow' entspricht und damit die Vermutung einer ausschließlichen hepatischen Biotransformation nahe liegt.

2.3. Wirkungen auf wichtige Körperfunktionen und Organsysteme

Die Wirkung eines Hypnotikums wird im allgemeinen mit einer Dämpfung der zum Kortex aufsteigenden Impulse in einem Durchgangssystem des Z e n t r a l n e r v e n s y s t e m s, wie es die Formatio reticularis des Hirnstammes darstellt, erklärt (40, 122).
BAIKER-HEBERLEIN et al. (3) konnten mit EEG- und Reflexuntersuchungen an Katzen diesen Sachverhalt bestätigen, schließen darüber hinaus weitergehende Einflüsse auf das Endhirn nicht aus. Außerdem wird ein eher fördernder oder enthemmender Einfluß auf spinaler

Ebene angenommen. Die Etomidat-Wirkung auf das Gehirn stellt sich im EEG als eine Hemmung der Weckreaktion und einer Frequenzabnahme bei gleichzeitiger Amplitudenzunahme der Wellen dar (3, 124).
Über die prinzipielle Ähnlichkeit von Etomidat mit anderen Hypnotika auf EEG-Veränderungen hinaus registrierten DOENICKE et al. (24) spezielle langsame Wellen über hinteren Schädelregionen beim Menschen nach Etomidat und deuten diese als ungenügende Dominanz von kortikalen über subkortikale Strukturen. Sie folgern aus dieser Dämpfung von neokortikalen Bereichen eine Enthemmung oder Stimulation von Mittel- und Zwischenhirnbereichen, womit die beim Menschen beobachteten Myoklonien als Nebenwirkung von Etomidat neurophysiologisch erklärbar wären. Art und Weise der unregelmäßigen Myoklonien deuten auf unkoordinierte, enthemmte Hirnstammaktivität hin.

Zur Frage des Wirkungsmechanismus von Etomidat auf biochemischer Ebene verweisen EVANS und HILL (38) auf einen Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)-ähnlichen Effekt des Etomidat. Die Substanz GABA gilt als Antagonist der im ZNS wirksamen Neurotransmitter. Nach HILL und TABERNER (62) ist ein direkter Wirkungsmechanismus von Etomidat wahrscheinlich, da ein Freisetzen von GABA durch Etomidat nicht nachgewiesen ist.

WAUQUIER et al. (145) stellten eine antikonvulsive Wirkung von Etomidat fest und nehmen aufgrund der geringen kardiovaskulären und respiratorischen Beeinträchtigung einen schonenden Einfluß auf entsprechende ZNS-Regionen an.

Auf das Vegetativum von Katzen wirkt Etomidat nach PFEIFER et al. (108) dämpfend. Unter Ruhebedingungen ist dabei nur die Sympathikusaktivität betroffen, während unter provozierter zentraler Erregung eine stärkere Sympathikusdämpfung und eine gleichzeitige Vagusdämpfung eintritt. Die Phrenikusaktivität ist erst in oberen Dosierungsbereichen reduziert.

Beim Kaninchen bewirkte Etomidat eine dosisabhängige Verringerung der präganglionären Nervenaktivität, der Barorezeptorreflex blieb

unbeeinträchtigt (65). Etomidat senkt beim Menschen den intrakraniellen Druck, ohne den zerebralen Perfusionsdruck entscheidend zu beeinträchtigen (97). Zerebraler Blutkreislauf und Sauerstoffmetabolismus verringern sich nach Etomidat ebenso (116) wie der Liquordruck (31).
Beim Menschen und Kaninchen ist eine markante Reduktion des Augeninnendrucks nach Etomidat zu registrieren, wobei dieser Effekt vom Blutdruck unabhängig zu sein scheint (39, 107).

NAGEL et al. (98) untersuchten in ihrer Studie beim Hund die A t e m p a r a m e t e r nach i.v. Applikation von Etomidat. Nach einer Dosierung von 1,5 mg/kg KG ergibt sich danach ein signifikantes Ansteigen der Atemfrequenz bei reduziertem Atemzugvolumen, während das Atemminutenvolumen den Kontrollwerten entspricht. Der arterielle O_2-Partialdruck ist vorübergehend erniedrigt, pH-Wert und arterieller CO_2-Partialdruck bleiben unbeeinflußt. Eine Dosierung von 3,0 mg/kg KG Etomidat läßt das Atemzugvolumen und vorübergehend den arteriellen pH-Wert und O_2-Partialdruck signifikant abfallen. Das Atemminutenvolumen und die Atemfrequenz verhalten sich etwa wie oben beschrieben. Aus den Ergebnissen schließen die Autoren auf eine vermehrte Totraumventilation und eine reduzierte alveoläre Ventilation nach Etomidatgaben.
Eine andere Studie bei ebenfalls wachen, unsedierten Hunden von RENEMANN et al. (115) beschreibt das Verhalten der Atemparameter nach 2,5 mg/kg KG Etomidat i.v. Die Tiere reagieren mit einem schwachen und kurz dauernden arteriellen O_2-Partialdruckabfall, dem keine gleichzeitige signifikante Zunahme des CO_2-Partialdrucks gegenübersteht. Eine Senkung des pH-Wertes bei unverändertem Base-Excess wird ausschließlich respiratorischen Ursachen zugeschrieben, zumal die Autoren von einer Abnahme der Atemfrequenz nach Etomidat ausgehen.

Beim Menschen stellten DOENICKE et al. (23) und RIFAT et al. (117) einen unbedeutenden Einfluß des Hypnotikums auf die Blutgaswerte fest. DOENICKE hebt dabei den Vorteil von Etomidat gegenüber dem atemdepressiven Hypnotikum Methohexital und Propanidid, welches

Histamin freizusetzen vermag, hervor.
HEMPELMANN et al. (56) beschreiben unter doppelter Dosierung von Etomidat (0,3 mg/kg KG) als sie bei DOENICKE zur Prüfung kam, einen signifikanten Abfall des arteriellen O_2-Partialdrucks ab der zweiten Minute p.appl. und empfehlen aus Sicherheitsgründen, insbesondere bei myokardial vorgeschädigten Patienten, eine Sauerstoffverabreichung, zumindest bei der von ihnen verwendeten Dosierung. COLVIN et al. (15) sahen bei der Anwendung von Etomidat als Einleitungsanästhetikum bei herzkranken Patienten eine vorübergehende Atemfrequenzsteigerung, die jedoch nicht ausreichte, um einen Anstieg des arteriellen CO_2-Partialdrucks zu verhindern. Sie sehen keine Vorzüge von Etomidat gegenüber den herkömmlichen Einleitungsanästhetika bei dieser Patientengruppe. GOODING et al. (49) dagegen sehen entscheidende Vorteile für den Einsatz von Etomidat im Gegensatz zu herkömmlichen Hypnotika bei kardial vorgeschädigten Patienten u.a. aufgrund einer geringen respiratorischen Depression.

In bezug auf die K r e i s l a u f w i r k u n g e n von Etomidat beobachteten RENEMANN et al. (112) bei Hunden nach intravenöser Verabreichung von 1,25 mg/kg KG einen leichten Abfall von systolischem und diastolischem Aortendruck, nach 2,5 mg/kg KG tritt eine leichte Herzfrequenzsteigerung hinzu, ein signifikanter Einfluß auf die mittlere Durchflußrate der Koronararterie und der Aorta ist jedoch nicht festzustellen. Der vasodilatatorische Effekt scheint direkt auf das Hypnotikum zurückzugehen, da Histaminfreisetzungen weitgehend auszuschließen sind (25). Die Zunahme der Herzfrequenz ist, da Etomidat keinen Einfluß auf die Spontanaktivität der Vorkammermuskulatur zeigte (151), als direkte Folge des Aortendruckabfalles zu sehen.
Auch WEYMAR et al. (148) registrierten bei Hunden geringe Kreislaufwirkungen und gleichbleibende Sauerstoffversorgung des Myokards nach Etomidat-Applikation (0,2 - 1,6 mg/kg KG).
Beide Studien messen im Vergleich dazu gleichpotenten Dosierungen anderer Hypnotika, wie Barbituraten und Propanidid, deutlichere Kreislaufwirkungen und eine mäßigere Sauerstoffversorgung des Myokards zu.

NAGEL et al. (98) konstatierten keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz, des Aortendrucks, der Druckparameter und Kontraktionskraft des linken Ventrikels und auch der myokardialen Sauerstoffversorgung im Dosisbereich von 1,5 - 3,0 mg/kg KG bei Hunden.
Das Kaninchen reagierte auf Dosierungen von 0,5 - 1 mg/kg KG Etomidat i.v. weitgehend ohne kardiovaskuläre Beeinflussung, höhere Dosierungen zeigten sowohl auf die zentrale kardiovaskuläre Kontrollfunktion, als auch auf Myokardfunktion und peripheres Gefäßsystem einen deutlich depressiven Einfluß (65).

Der von WEYMAR et al. (148) aufgrund tierexperimenteller Studien vorgeschlagene klinische Einsatz von Etomidat beim Menschen konnte die günstigen Auswirkungen auf den Kreislauf bestätigen (10, 26, 48, 56, 75, 78, 118).

DOENICKE et al. (26) konnten keine Beeinflussung des Kreislaufverhaltens und der Myokardfunktion nach 0,15 mg/kg KG Etomidat i.v. sehen, andere Autoren registrierten bei 0,3 mg/kg KG Etomidat i.v. einen 10 %-igen Anstieg der Herzfrequenz (48). In späteren Studien konnte dieser Herzfrequenzanstieg nicht mehr bestätigt werden, was auf die Verwendung einer weniger sauren Formulierung des Hypnotikums und einer damit schmerzloseren Injektion zurückgeführt wird (49).
Sowohl HEMPELMANN et al. (56) als auch KETTLER et al. (78) halten das Hypnotikum Etomidat besonders für myokardial vorgeschädigte Patienten geeignet, da geringe Veränderungen wichtiger Herz-Kreislauf-Parameter und die günstige Sauerstoffökonomie des Herzens während der Hypnose dafür sprechen. HEMPELMANN et al. weisen in der gleichen Arbeit auf eine geringe, jedoch signifikante negativ inotrope Wirkung des Hypnotikums hin.
In Untersuchungen von COLVIN et al. (15) mit herzkranken Patienten folgte der Etomidat-Applikation ein 19 %-iger arterieller Blutdruckabfall, der mit Abnahme der linksventrikulären Herzarbeit und einer systemischen Gefäßwiderstandsreduktion in Zusammenhang gebracht wird.

Die stabilen kardiovaskulären Verhältnisse bei der Etomidat-Hypnose sind in der Humanmedizin nach DOENICKE et al. (25) nicht zuletzt auf

die Eigenschaft des Etomidat zurückzuführen, als erstes Hypnotikum keine nachweisbare Histaminliberierung zu verursachen. Eine Histaminfreisetzung wird bei dem Hypnotikum Propanidid für dessen ungünstige Kreislaufbeeinflussung verantwortlich gemacht (22, 87).
Beim Hund setzt nach LADURON et al. (81) Etomidat kein Histamin frei, während nach Propanidid hohe Plasmaspiegel gemessen werden. Infolgedessen sind nach Ansicht der Autoren anaphylaktoide Reaktionen nach Etomidat auszuschließen.

Die geringen kardiovaskulären und respiratorischen Nebenwirkungen von Etomidat lassen nach RENEMANN (113) eine geringere Wirkung auf medullärem Niveau als vielmehr auf neokortikalem Gebiet vermuten. Die dadurch mögliche Enthemmung tieferer Hirnstrukturen könnte seiner Meinung nach die Muskelzuckungen und Myoklonien bedingen. Diese Nebenwirkung wird von vielen humanmedizinisch-publizierenden Wissenschaftlern bestätigt (48, 64, 78, 96, 118, 132, 139).
Inzidenz und Intensität der Myoklonien sind nach SPANOS (132) unabhängig von der angewendeten Dosis. Diese von leichtem Tremor einzelner Muskelgruppen bis zur Konvulsion reichende Erscheinung ist jedoch klinisch zu beherrschen, da Etomidat als reines Hypnotikum meist mit Analgetika oder dem Neuroleptikum Dehydrobenzperidol kombiniert angewendet wird und dadurch diese Nebenerscheinung unterdrückt wird (9, 83, 139). Eine Prämedikation mit Diazepam scheint einen nur geringen Einfluß auf die Myoklonien zu haben (39, 41), während andere Autoren deutlichere Effekte sehen (24, 47, 64).
Beim Hund wird von gelegentlichem Auftreten von Myoklonien und Muskeltremor nach Etomidat berichtet (67).

Eine geringgradige Abnahme der Nierendurchblutung beim Hund nach Etomidat ist für die Nierenfunktion als bedeutungslos zu werten (135).

Untersuchungen von GOETZ (46) an der Rattenleber mit hohen Dosierungen von Etomidat lassen auf eine Hemmung der Atmungskette schließen. Dieser Effekt ist jedoch bei mittleren Dosierungen unter Narkosebedingungen nicht zu erwarten, zumal die Serumproteinbindung des

Anästhetikums bei diesem Versuch keine Berücksichtigung findet. ADMIRAAL (1) konnte keinen Einfluß von Etomidat auf die Leberfunktion, insbesondere keine Enzyminduktion, feststellen.

Der von vielen Autoren beobachtete Injektionsschmerz, der bei intravenöser Applikation von Etomidat als Sulfat in wässriger Lösung auftritt (13, 39, 41, 64, 75, 132), wird auf verschiedene Weise zu eliminieren gesucht:
DOWNING et al. (29) und GOODING und CORSSEN (47) konnten die Schmerzhäufigkeit durch schnellere Injektionen senken, während andere Autoren für eine Verabreichung in größere Venen plädieren (39, 41, 64), wobei eine langsame Injektion sich günstig auswirkt (41).
Eine wesentlich niedrigere Schmerzrate, wahrscheinlich aufgrund einer Erhöhung des pH-Wertes der Injektionslösung, wurde durch Pufferung (39) oder durch Anwendung andersartiger Formulierungen auf der Basis von Cremophor EL (75), von Polyäthylenglykol (57) oder von Propylenglykol (152) erreicht.
Neuere Versuche von BLEIE et al. (5) zeigten, daß mit der Emulsion Etomidat-Sojabohnenöl-Glycerol die Schmerzrate vollkommen eliminiert werden kann.

Intraarterielle Injektionen von Etomidat ins Kaninchenohr führten zu keinerlei Reizungen oder Schädigungen des Gewebes (153).

3. Anwendungen bei verschiedenen Spezies

Bei M ä u s e n beträgt die ED_{50} von Etomidat i.v. 1,02 mg/kg KG, 3,6 mg/kg KG sind zur Hypnose von sämtlichen Tieren einer Gruppe notwendig. Die Hypnosedauer wird dabei vom Ausfall bis zur Wiederkehr des Aufrichtreflexes gerechnet (67).
Mit der intramuskulären Applikation von 15 mg/kg KG Etomidat und 0,003 mg/kg KG Carfentanyl, einem kurzwirksamen Analgetikum vom Morphintyp, erreicht HEBESTEDT (54) bei Mäusen eine Chirurgische Toleranz von 37 Minuten mit guter Muskelrelaxation und einer Rekonvaleszenzzeit von über 3 Stunden.

R a t t e n weisen unterschiedliche Dosierungsbreiten in den einzelnen Gewichtsklassen auf. Bei 300 g schweren Tieren werden 0,61 bzw. 0,88 mg/kg KG bei schneller resp. langsamer Injektion als ED_{50} angegeben (67). Die Kombination von 15 mg/kg KG Etomidat und 0,003 mg/kg KG Carfentanyl i.m., bedingt nach SCHOLZ (123) eine etwa 55-minütige Anästhesiezeit mit einer Nachschlafphase von etwa 100 Minuten.

Beim M e e r s c h w e i n c h e n beträgt die ED_{50} von Etomidat i.v. 0,14 mg/kg KG, mit 2,5 mg/kg KG wird eine 20-minütige Hypnosedauer erzielt (67). Zu einer Chirurgischen Toleranz von 20 - 25 Minuten sind 0,004 - 0,005 mg/kg KG Carfentanyl und 20 - 25 mg/kg KG Etomidat, i.m. appliziert, erforderlich (106).

Das K a n i n c h e n reagiert auf Gaben von 0,53, 1,44, 3,93 mg/kg KG mit Hypnosezeiten von 5, 10 und 20 Minuten. Die ED_{50} von Etomidat i.v. beträgt 0,5 mg/kg KG. Eine vollständige Erholung stellt sich bei diesen Dosierungen nach ca. 8, 15 und 29 Minuten ein (67).

H u n d e benötigen zur Hypnose mindestens 0,63 mg/kg KG Etomidat i.v. Die ED_{50} beträgt 0,48 mg/kg KG (67).
Die intravenöse Anwendung von 1 mg/kg KG Etomidat in Kombination mit dem Analgetikum Fentanyl mit 0,005 mg/kg KG als Kurz- und Einleitungsnarkose mit einer Chirurgischen Toleranz von 5 - 8 Minuten stellt sich in der weiteren klinischen Anwendung als zu exzitationsanfällig heraus (32, 50)
Eine Neuroleptanalgesie mit Droperidol-Carfentanyl und Etomidat als Adjuvans konnte diesen Nachteil beheben (50), jedoch ist die Herstellung von Carfentanyl aus ökonomischen Gründen eingestellt worden.

Zur Frage der Wechselwirkungen von Etomidat mit einem Morphinderivat stellte RENEMANN (115) folgendes fest:
Nach der Verabreichung von Fentanyl fällt bei Hunden die Herzfrequenz, der pH-Wert und der Base-Excess signifikant ab. Die zusätzliche Gabe von Etomidat verstärkt einen anfänglichen Herzfrequenz-

anstieg und den pH-Rückgang der mit Fentanyl vorbehandelten Tiere im Vergleich zu den unter alleiniger Etomidat-Applikation erhaltenen Werten.

Beim S c h w e i n scheint die Kombinationsnarkose Azaperon/Etomidat der bisherigen Injektionsnarkose Azaperon/Metomidat in vielerlei Hinsicht überlegen zu sein (55). Infusionsmodelle zur Verlängerung der Anästhesie mit Etomidat werden z.Zt. erarbeitet (111).

In der H u m a n m e d i z i n kommt Etomidat vornehmlich als Einleitungshypnotikum allein oder in Kombination mit anderen Hypnotika und Neuroleptika und als Adjuvans zur klassischen Neuroleptanalgesie (NLA) zum Einsatz (9, 101, 139). Infusionsmodelle zur Aufrechterhaltung der Narkose mit Etomidat wurden erarbeitet (126). Die Vorteile gegenüber herkömmlichen Narkotika sind dabei unübersehbar. Die Dosierung richtet sich im allgemeinen nach einer von DOENICKE et al. (24) empfohlenen Erhöhung der einfachen effektiven Dosis von 0,12 - 0,15 mg/kg KG auf das Doppelte bis Dreifache. Einer Dosis von 0,2 mg/kg KG entspricht nach BRÜCKNER et al. (9) eine Schlafdauer von 2 - 3 Minuten, während einer Dosis von 0,4 mg/kg KG 6 - 7 Minuten gegenüberstehen. Die ursprüngliche Zurückhaltung im Einsatz von Hypnotika zu klassischen Elementen der Neuroleptanalgesie ist wohl den nachteiligen Effekten dieser Stoffgruppe auf das kardiovaskuläre System, auf welches gerade die NLA stabilisierend einwirkt, zuzuschreiben. Das Hypnotikum Etomidat ist allerdings infolge seiner günstigen kardiovaskulären Wirkungen als Adjuvans zur NLA-Einleitung geeignet. Die Anwendung dieser Narkosetechnik ist durch das i.v. applizierbare Hypnotikum für den Patienten angenehm. Die für ein Induktionshypnotikum geltenden Kriterien eines schnell und kurz herzustellenden Schlafes von steuerbarer Tiefe und großer Anwendungssicherheit werden von Etomidat erfüllt (101).

III. Kombination von Alfentanil und Etomidat bei verschiedenen Spezies

Bei der R a t t e erprobt BUBMANN (11) gegenwärtig die kombinierte Anwendung der beiden Narkotika. Mit einer Dosierung von 0,2 mg Alfentanil und 15 mg Etomidat /kg KG i.p. erreicht er 2 Minuten p.appl. eine Chirurgische Toleranz von ca. 20 Minuten Dauer. Bis zur vollständigen Rekonvaleszenz der Tiere vergehen ca. 90 Minuten nach der Applikation.

Mit 0,15 mg Alfentanil und 20 mg Etomidat /kg KG in 5-facher Verdünnung i.p. erreicht PFEUFER (109) eine Chirurgische Toleranz von 18 Minuten beim M e e r s c h w e i n c h e n, die Rekonvaleszenzdauer beträgt 110 Minuten.

Die Anwendung der Kombination zur Kurz- und Einleitungsnarkose untersucht TONZER (138) bei Z i e g e und S c h a f. Mit 0,018 mg Alfentanil und 1,2 mg Etomidat /kg KG i.v. tritt eine sofortige Chirurgische Toleranz ein, die bis zu 6 Minuten anhält. Die Reflexaktivität ist für 5 Minuten herabgesetzt, die Schlafdauer beträgt 11 Minuten und die Tiere haben schon nach 13 Minuten die Rekonvaleszenz erreicht. Das Schaf benötigt für eine 5 - 6 Minuten dauernde Chirurgische Toleranz als Einleitungsnarkose 0,018 - 0,021 mg Alfentanil und 1,2 - 1,4 mg Etomidat /kg KG i.v..

Eine 9 Minuten dauernde Chirurgische Toleranz im Rahmen einer Kurz- oder Einleitungsnarkose beim K a l b ist mit 2,25 mg Alfentanil und 173 mg Etomidat /100 kg KG i.v. zu erreichen (86). Die Reflexaktivität ist für 7,5 Minuten herabgesetzt, zur Rekonvaleszenz brauchen die Tiere 24 Minuten.

SEILER (129) gibt die optimale Dosierung für eine Kurznarkose bei den von ihr untersuchten H u n d e n mit 0,015 mg Alfentanil und 1 mg Etomidat /kg KG i.v. an. Sie erzielt damit eine Chirurgische Toleranz von durchschnittlich 6 Minuten und eine Nachschlafdauer von 10 Minuten. Die unter Praxisverhältnissen (36) beobachteten exzita-

tionsähnlichen Erscheinungen bei der Narkose können von SEILER nicht bestätigt werden.
Negativ beeinflußte Kreislauf- und Atemparameter stellen sich im Vergleich mit anderen Kurznarkoseverfahren beim Hund günstiger dar. Das ermittelte Dosierungsverhältnis der beiden Narkotika scheint für eine breite Anwendung in Praxis und experimenteller Medizin empfehlenswert.

DURET (30) setzte in der Humanmedizin die Kombination Alfentanil/Etomidat (0,03 mg/0,25 mg/kg KG) i.v. als Einleitungsnarkose zusammen mit einem Muskelrelaxans vor der Intubation für kleinere Eingriffe in der Gynäkologie ein. Die Narkose wurde mit Lachgas-Sauerstoff-Gemisch aufrechterhalten und - wenn nötig - ergänzt mit zusätzlichen Injektionen von Alfentanil und Etomidat und/oder 0,5 % Halothan. Von 27 Patienten ist der Verlauf der Narkose bei 23 zufriedenstellend bis gut zu beurteilen, da 4 Patienten über postnarkotisches Übelsein und Erbrechen klagten. Die Analgesie war bei 2 Patienten unzureichend.

Für die Technik der "Totalen Intravenösen Anästhesie" (T.I.V.A.), bei der die Anästhesie bedingenden Komponenten nur aus i.v. zu applizierenden Pharmaka bestehen, setzten DE CASTRO und MATTEZ (20) die Kombination Alfentanil, Pankuronium, Droperidol und Etomidat ein. Die Nebenerscheinungen von Etomidat als Induktionsagens wie Injektionsschmerz und Myoklonien fielen bei dieser Kombination weg. Etomidat muß intraoperativ mit Reinjektionen oder einer Perfusionstechnik weiterappliziert werden, zeigt aber gegenüber Flunitrazepam postoperativ wesentlich günstigere Eigenschaften in bezug auf das Aufwachverhalten und das Einsetzen der Spontanatmung. Antagonisierungen des Morphinderivates Alfentanil mußten nicht vorgenommen werden, es trat keine Remorphinisierung ein.

HARTUNG und MERTEN (53) überprüften den Einfluß auf die Atmung bei alleiniger und bei kombinierter Anwendung von Alfentanil/Etomidat (0,005 mg/0,3 mg/kg KG) bei intubierten, oberflächlich anästhesierten und kreislaufstabilen Patienten.

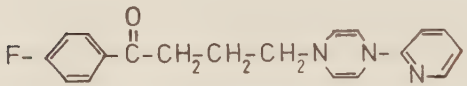
Während Etomidat, allein appliziert, eine kurzfristige Apnoe bei ca. 50 % der Patienten induziert, bedingt die alleinige Gabe von Alfentanil eine bis zu 4 Minuten dauernde Apnoe, gefolgt von einer unzureichenden Atmung mit vermindertem Atemzugvolumen und erhöhtem endexspiratorischem CO_2. Identische Verhältnisse erbrachte die Kombination beider Narkotika, wobei die Atemdepression sofort mit 0,2 mg Naloxon i.v. zu beheben war. Der Alfentanil-Effekt wird durch Etomidat nicht verstärkt. Als Konsequenz wird, wie auch bei anderen Narkosen üblich, eine künstliche Ventilation bei der Anwendung empfohlen.

IV. Azaperon (R 1 929)

1. Kurzbeschreibung und Chemie

Azaperon, ein 4-Fluor-4,4-(2-Pyridil)-1-Piperazinyl-Butyrophenon, ist ein Neuroleptikum mit folgenden chemischen Charakteristika (89):

Summenformel:	$C_{19}H_{22}FN_3O$
Molekulargewicht:	327,39
Löslichkeit:	- in verdünnten organischen Säuren gut
Schmelzpunkt:	ca. 90 °C
Handelsübliche Form:	40 mg/ml (Stresnil^R)
Strukturformel:	



AZAPERON

2. Pharmakologie

2.1. Allgemeine pharmakologische Eigenschaften des Anästhetikums

Einem Neuroleptikum wird bei der Anwendung am Tier im allgemeinen die Wirkung zugeschrieben, mit geringen Dosen ohne Verlust der Reaktionsfähigkeit die Spontanaktivität zu reduzieren und mit steigenden Dosierungen einen stärker dämpfenden Effekt zu provozieren, ohne jedoch einen narkotischen Zustand zu erreichen. Die Tiere sind weckbar und behalten weitgehend die Stell- und Haltereflexe (40). Die Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer Abschirmung der formatio reticularis gegen den Einstrom von Sinnesreizen aus der Peripherie durch kompetitive Blockade von Rezeptoren für die Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin, vermutlich durch einen inhibitorischen GABA-mimetischen Effekt (134). Hieraus resultiert die Hemmung der spontanen Motorik, eine Herabsetzung des Muskeltonus, Antriebs-

losigkeit und Einschränkung der Angst- und Abwehrreaktionen ebenso wie eine als Negativum geltende alpha-adrenolytische Wirkung. Diese bedingt durch periphere Vasodilatation einen Blutdruckabfall und eine Atemdepression.

Nach NIEMEGEERS (99) gilt Azaperon als stark wirkendes, nicht analgetisches Neuroleptikum bei Maus, Ratte und Hund mit ausgesprochenen sedativen Eigenschaften. Der therapeutische Index bei Ratten wird mit 1.000 angegeben (74).

Der Wirkungseintritt nach i.m. Applikation setzt nach 3 - 4 Minuten dosisunabhängig ein. Der höchste Sedierungsgrad wird dosisabhängig nach 15 - 30 Minuten erreicht und hält von der Dosis unabhängig 30 - 120 Minuten an, gefolgt von einer mehrstündigen Nachschlafphase (82, 128).

2.2. Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Untersuchungen bei Ratte und Schwein deuten auf eine rasche Metabolisierung von Azaperon hin, da 4 Stunden p.appl. nur noch kaum meßbare Mengen an unmetabolisiertem Azaperon im Körper gefunden werden. Die höchsten Gewebespiegel finden sich in Nieren, Leber und Lunge (59).
Die Metabolisierung wird größtenteils über eine N-Dearylierung bewerkstelligt (99). Nach 24 Stunden p.appl. sind 61 % der Substanz mit dem Kot ausgeschieden.

2.3. Spezielle Wirkungen auf Körperfunktionen und Organsysteme

Da Azaperon auch in die Funktion der Neurotransmitter in der Peripherie eingreift, ist ein Einfluß auf das k a r d i o v a s k u l ä r e S y s t e m anzunehmen (58).
HAPKE und PRIGGE (51) präzisieren diese Wirkung als Hemmung alpha-adrenerger Rezeptoren und einer an Ratte, Hund und Katze festge-

stellten negativ inotropen Wirkung. In der Folge kommt es bei diesen Tieren durch die periphere Vasodilatation und durch die verminderte Herzförderleistung zur Blutdrucksenkung.
Die Herzfrequenz sinkt nach Azaperon beim Schwein um 10 - 30 % (82, 105, 143), während durch Atropinzusatz ein gegenteiliger Effekt zu beobachten ist (4).

Während beim Schwein mit einsetzender Wirkung des Sedativums eine leichte Steigerung der A t e m f r e q u e n z sichtbar wird, fällt diese im Gesamtverlauf jedoch ab (105). Die Atemtiefe scheint hingegen intensiver zu werden (82), was auch aus Blutgasanalysen gefolgert werden kann (14). Nach Meinung anderer Autoren ist die Atemfrequenz beim Schwein während der Wirkphase grundsätzlich von der Ausgangssituation des Tieres abhängig, wobei vor der Gabe von Azaperon frequent atmende Tiere eine Tachypnoe entwickeln und ruhige Tiere später mit einer Frequenzabnahme reagieren (128).

3. Anwendung bei verschiedenen Spezies

Vornehmlich ist das Neuroleptikum Azaperon für das S c h w e i n konzipiert. Der Einsatz der Substanz erstreckt sich beim Schwein auf zwei Hauptanwendungsgebiete. Solitär verabreicht, findet Azaperon im Bereich der Streßprophylaxe, bei Transporten, Rangordnungskämpfen und kanibalistischen Verhaltensweisen Anwendung. Eine weitere Einsatzmöglichkeit aber stellt die Allgemeinanästhesie dar.Mit Azaperon (0,5 mg/kg KG i.v. oder 2,0 mg/kg KG i.m. oder 1,0 mg/kg KG i.p.) und dem Hypnotikum Metomidat (2 - 4 mg/kg KG i.v. oder 10 - 15 mg/kg KG i.p.) ist ein 30 - 45 Minuten dauernder operationsfähiger Zustand zu erreichen.
In neuerer Zeit empfehlen ERHARDT et al. (35) sowie RECHL et al. (111) die Kombination Azaperon/Etomidat für die Allgemeinanästhesie beim Schwein aufgrund günstigerer kardiovaskulärer und postnarkotischer Eigenschaften.

HILLIDGE et al. (63) setzen die Kombination Azaperon/Metomidat i.v. (0,2-0,8 mg/kg KG / 3,5 mg/kg KG) beim P o n y zur Allgemeinanästhesie ein und erzielen damit eine kardiovaskulär stabile Narkose. Dosierungen bis zu 0,5 mg/kg KG Azaperon werden 20 - 30 Minuten vor der intravenösen Metomidat-Applikation i.m. injiziert. Die höhere Dosierung von Azaperon wird unmittelbar vor Metomidat intravenös verabreicht.
Von den Tieren, die Azaperon i.m. erhielten, zeigten 21 % kurz vor der Metomidat-Injektion eine höhere Herzfrequenz und einen statistisch nicht signifikanten, leichten Abfall des O_2-Partialdrucks. Die Autoren vermuten, daß die während der Narkose auftretende leichte Tachykardie und eine abfallende Tendenz des venösen Hämoglobingehaltes und des Hämatokrits auf Azaperon-Wirkung zurückzuführen ist. Im Rahmen einer Wirkungsstudie von Azaperon beim Pony registrierten die gleichen Untersucher einen Blutdruckabfall, den sie der alpha-adrenolytischen Wirkung des Pharmakons zuschreiben.

Nach ERHARDT et al. (36) ist mit der Prämedikation von Azaperon (0,25 mg/kg KG) bei der Kurznarkose mit Alfentanil und Etomidat beim Hund eine Reduktion der Exzitationsrate in der Aufwachphase von 3,9 % auf 0,88 % zu erreichen.
Bei der gleichen Narkosetechnik registriert TIELEBIER-LANGENSCHEIDT (136) eine 20%-ige Atemfrequenzerhöhung und eine 15%-ige Senkung des mittleren Aortendrucks nach der Azaperon-Prämedikation. Rein klinisch vermitteln Hunde jedoch nicht den Eindruck einer Sedation.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Zielsetzung

Vorrangige Aufgabe dieser Untersuchung soll sein, die Anwendung einer neuartigen Kombinationsnarkose, bestehend aus dem Analgetikum Alfentanil und dem Hypnotikum Etomidat, auf ihre Tauglichkeit für das Kaninchen im Sinne eines zu Propanidid alternativen Kurznarkosekonzepts zu prüfen.
Um dies beurteilen zu können, ist nach einer geeigneten Dosisfindung die Verlaufskontrolle wichtiger Kreislauf- und Atemparameter während der Narkose notwendig.
Bei der Untersuchungsplanung mußten folgende Erkenntnisse Beachtung finden:
ERHARDT (37) hatte in Vorversuchen bei Kaninchen unter Alfentanil/Etomidat sowie Carfentanyl/Etomidat eine deutliche Exzitationsanfälligkeit beobachtet. Beim Hund konnte die Exzitationsrate unter Alfentanil/Etomidat mit einer Azaperon-Prämedikation (0,25 mg/kg KG) gesenkt werden. Auch beim Kaninchen soll versucht werden, die oben zitierten Exzitationen unter Alfentanil/Etomidat durch Prämedikation mit Azaperon einzudämmen.
Ferner muß berücksichtigt werden, daß beim Kaninchen eine individuell unterschiedliche Dosierung zur Injektionsnarkose nötig ist (33, 110).

Die in der Untersuchung zu erwartenden Ergebnisse sollen auch einen Diskussionsbeitrag zur vergleichenden Betrachtung der pharmakologischen Wirkung dieser Kombinationsnarkose bei verschiedenen Spezies leisten.

II. Tier- und Versuchsmaterial

Für die Versuche wurden insgesamt 40 Bastardkaninchen beiderlei Geschlechts und verschiedenen Alters mit einem Körpergewicht von 2,0

- 4,0 kg verwendet. Eine kurze Allgemeinuntersuchung diente dem Ausschluß von klinisch kranken Tieren.
Die Zielsetzung der Arbeit machte eine Unterteilung in 2 Hauptversuchsgruppen - im folgenden mit Gruppe A und B bezeichnet - sinnvoll.
In der Gruppe A soll eine von SEILER (129) für die Kurznarkose beim Hund entwickelte und für eine breite Anwendung in Praxis und Labor empfohlene Kombination von Alfentanil und Etomidat im Verhältnis 0,015 : 1 in ihrer Dosishöhe an das Kaninchen angepaßt werden. Auch soll der klinische Einfluß einer Prämedikation mit einer "subklinischen" Dosis Azaperon untersucht werden. Die komplexe Fragestellung ließ eine Unterteilung der Hauptgruppe A in die Untergruppen a, b, c und d zweckmäßig erscheinen.
In Gruppe B soll eine Verlaufskontrolle von Kreislauf- und Atemparametern während der Kurznarkose erfolgen. Die Einteilung der Meßzeitpunkte und die Dosierung für die Kurznarkose soll sich an den Ergebnissen der Gruppe A orientieren.

Als Versuchspräparat wurde eine Mischlösung aus Alfentanil (R 39 209, 0,075 mg/ml) und Etomidat (R 16 659, 5 mg/ml) verwendet; die Lösung ist als 10 ml-Ampulle für die klinische Prüfung verfügbar. Aufgrund einer Grobschätzung anhand der für den Hund benötigten Menge wurden der besseren Dosierbarkeit wegen 2 ml der kombinierten Lösung zusammen mit 3 ml physiologischer Kochsalzlösung in einer 5 ml-Spritze (BRAUN/MELSUNGEN) aufgezogen. 1 ml der fertigen Injektionslösung entspricht dann 0,03 mg Alfentanil und 2 mg Etomidat. Die fertige Injektionslösung wurde mit einem Perfusionsbesteck in die Ohrrandvene - Gruppe B ausgenommen - injiziert.

Für die Prämedikation wurde eine schwach konzentrierte Azaperon-Injektionslösung hergestellt. Dazu wurde 1 ml Azaperon (= 40 mg) mit 9 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Davon wurde die jeweils benötigte Injektionsmenge in einer 1 ml-Spritze zur i.m. Injektion in die kaudale Oberschenkelmuskulatur aufgezogen.

III. Versuchsanordnung und Ergebnisse - Gruppe A

Insgesamt wurden 31 Tiere in der Gruppe A zur Dosisfindung herangezogen. Das Ziel war, eine mindestens 5 Minuten dauernde Chirurgische Toleranzphase zu erreichen, ohne einen irreversiblen Atemstillstand zu provozieren.

Im folgenden sind die Definitionen für die in diesem Versuchsabschnitt wichtigen klinischen Parameter aufgeführt:

Chirurgische Toleranz (CT): Sie wird als diejenige Zeitspanne während des Versuchsablaufs definiert, in der durch Zwicken in sensible Hautzonen (Bauch- und Halsbereich) mit einer chirurgischen Pinzette keine Reaktion des Tieres auszulösen ist. Die Dauer der Chirurgischen Toleranz entspricht dabei der eigentlichen Narkosephase.

Stellreflex: Beschreibt das selbständige Aufrichten des Tieres aus der Rücken- oder Seitenlage in Brust- oder Bauchlage und dient zur Festlegung der Einschlaf- und Aufwachzeit.

Zwischenzehenreflex: Durch Kneifen mit den Fingern in den Zwischenzehenbereich wird im positiven Falle ein mehr oder weniger deutliches Zurückziehen der gesamten Gliedmaße provoziert.

Cornealreflex: Durch leichtes Betupfen der Cornea mit der Fingerbeere wird ein kurzfristiges Verschließen des Auges im positiven Falle provoziert.

Die Prüfung von Zwischenzehen- und Cornealreflex dient im Zusammenhang mit dem Hautschmerztest (Zwicken in sensible Hautzonen) zur Beurteilung der Narkosetiefe.

Aufwachzeit: Sie wird als diejenige Zeitspanne definiert, die vom Ende der Chirurgischen Toleranz bis zur Wiederkehr eines positiven Stellreflexes verstreicht.

Rekonvaleszenzdauer: Sie beginnt mit dem Auftreten des Stellreflexes und führt über die spontane Anteilnahme an der Umgebung mit der Entwicklung von Eigenaktivität schließlich zum klinisch unauffälligen Verhalten im Vergleich zu nicht narkotisierten Kontrolltieren (Futteraufnahme, Kot- und Harnabsatz, Putzen).

Postnarkotische Phase: Sie deckt den Zeitraum der Aufwachzeit und Rekonvaleszenzdauer ab.

1. Untergruppe a

Versuchsanordnung:

Bei 6 Kaninchen sollte mit der zu prüfenden Kombinationsanästhesie mittels einer Dosierung nach Wirkung eine Chirurgische Toleranz herbeigeführt werden, um abzuklären, ob sich die von ERHARDT (37) beobachtete Exzitationsanfälligkeit auf diese Kombination hin in den eigenen Untersuchungen unter individueller Dosierung bestätigt.

Ergebnis:

Alle 6 Tiere verloren noch während der intravenösen Injektion des

Narkosegemisches den Stellreflex. Sämtliche Tiere zeigten daraufhin unterschiedlich starke Exzitationserscheinungen, die vornehmlich nach Abschluß der intravenösen Injektion, aber auch über einen Zeitraum bis zu 7 Minuten danach beobachtet werden konnten. Die Exzitationserscheinungen reichten dabei von leichten bis starken Myoklonien der Extremitäten (4 Kaninchen) bis hin zu Konvulsionen (1 Kaninchen). Bei einem Tier trat ein tonischer Krampf der Stammuskulatur auf.
Die Dosierungsbreite, die in dieser Untergruppe angewendet wurde, reichte von 0,027 mg/kg KG Alfentanil und 1,8 mg/kg KG Etomidat bis zu 0,036 mg/kg KG Alfentanil und 2,4 mg/kg KG Etomidat. Ein Prüfen der Chirurgischen Toleranz war in dieser Untergruppe wegen der Krampferscheinungen nicht möglich. Nach der 15. Minute p.appl. war bei allen Tieren der Stellreflex positiv.

2. Untergruppe b

Versuchsanordnung:

In dieser Untergruppe sollte bei 5 Kaninchen eine Prämedikation mit Azaperon (0,25 mg/kg KG) i.m. 10 Minuten vor der Narkoseeinleitung vorgenommen werden, da nach den Erfahrungen von ERHARDT et al. (36) beim Hund die Exzitationsrate damit wirksam gesenkt werden konnte.
Außerdem sollte die Frage beantwortet werden, welcher Dosierungsbereich für das Kaninchen zum Erreichen einer Chirurgischen Toleranz von mindestens 5 Minuten Dauer relevant ist. Die Dosierung wurde nach Wirkung vorgenommen.

Ergebnis:

Auf die Applikation des Azaperon hin war in den folgenden 10 Minuten bei sämtlichen Tieren dieser Untergruppe keine Verhaltensänderung zu beobachten. Die Aufmerksamkeit an der Umgebung war erhalten, keinerlei ataktische Bewegungen waren zu registrieren.
Alle 5 Tiere verloren während der wegen der Reaktionsprüfung langsamen Injektion den Stellreflex und nahmen eine Seitenlage ein. Keines

der Tiere zeigte Krampferscheinungen.
Unterhalb einer Dosierung von 0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG Etomidat war unter kontinuierlicher Injektion bei 4 Kaninchen keine Chirurgische Toleranz zu erreichen. Ein Tier reagierte bei 0,027/kg KG Alfentanil und 1,8 mg/kg KG Etomidat nicht mehr auf den Hautschmerztest, die Chirurgische Toleranz dauerte jedoch nur 2 Minuten.
Oberhalb der Dosierung 0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG Etomidat lag die Dauer der Chirurgischen Toleranz bei 3 Kaninchen im Bereich der geforderten Dauer, wobei bis zu 0,037 mg/kg KG Alfentanil und 2,5 mg/kg KG Etomidat dosiert wurde. Ein Tier erreichte erst mit 0,045 mg/kg KG Alfentanil und 3 mg/kg KG Etomidat eine Chirurgische Toleranz, die auch der geforderten Dauer entsprach. Es zeigte aber nach der Injektion für kurze Zeit einen Atemstillstand, der durch leichte Thoraxmassagen behoben werden konnte.

3. Untergruppe c

Versuchsanordnung:

Um nun eine sich an den Ergebnissen der Untergruppe b orientierende reproduzierbare Dosis-Wirkung zu ermitteln, wurde bei 12 Kaninchen der Untergruppe c in Dosierungsgruppen zu je 3 Kaninchen die Wirkung einer genau abgemessenen Dosis geprüft.
Folgende Dosierungsmengen schienen ein geeignetes Bild zu vermitteln:

Dosierungsgruppen (je 3 Kaninchen):

c_1: 0,03 mg Alfentanil - 2 mg Etomidat/kg KG

c_2: 0,036 mg Alfentanil - 2,4 mg Etomidat/kg KG

c_3: 0,042 mg Alfentanil - 2,8 mg Etomidat/kg KG

c_4: 0,045 mg Alfentanil - 3,0 mg Etomidat/kg KG

Die gesamte Dosis wurde innerhalb von 20 Sekunden intravenös injiziert. Die Prämedikation betrug in jedem Falle 0,25 mg/kg KG Azaperon i.m., und zwar 10 Minuten vor der Verabreichung des Narkotikagemisches.

Ergebnis:

Auf die Applikation des Azaperon hin war in den folgenden 10 Minuten bei sämtlichen Tieren dieser Untergruppe keine Verhaltensänderung zu beobachten. Die Aufmerksamkeit an der Umgebung war erhalten, keinerlei ataktische Bewegungen waren zu registrieren.
Während der intravenösen Injektion von Alfentanil/Etomidat verloren alle Kaninchen den Stellreflex und nahmen Seitenlage ein.

In Dosierungsgruppe c_1 hatte die Injektion bei 2 Tieren eine Chirurgische Toleranz zur Folge, die 5 bzw. 7 Minuten anhielt. Bei einem Tier war keine Chirurgische Toleranz vorhanden.
In Dosierungsgruppe c_2 reagierte ein Tier mit keiner, eins mit einer 5-minütigen und das dritte nach einer kurzfristigen Apnoe mit einer 7-minütigen Chirurgischen Toleranz.
In Dosierungsgruppe c_3 wurde eine 6 und 8 Minuten anhaltende Chirurgische Toleranz erreicht, ein Tier wurde wegen einer länger anhaltenden Apnoe mit Naloxon (Narkanti^R, 0,005 mg/kg KG i.v.) antagonisiert. Die Atmung setzte daraufhin sofort wieder ein, die Chirurgische Toleranz war nicht mehr vorhanden.
In Dosierungsgruppe c_4 schließlich reagierte 1 Tier mit einer 6 Minuten dauernden und eines nach kurzfristiger Apnoe mit einer 8 Minuten anhaltenden Chirurgischen Toleranz. Ein Tier reagierte nach der Injektion noch auf den Hautschmerztest hin.

Bei den Kaninchen der Untergruppe c, die nach der intravenösen Injektion von Alfentanil/Etomidat keine Chirurgische Toleranz aufwiesen, wurde durchweg eine Atemfrequenz > 45/min beobachtet.

4. Untergruppe d

Versuchsanordnung:

Die Ergebnisse der Untergruppen a - c machten folgende Versuchsanordnung mit 8 Kaninchen in Untergruppe d sinnvoll:

Den mit Azaperon prämedizierten Tieren wurde eine Basisdosierung von 0,003 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG Etomidat innerhalb von 20 Sekunden injiziert und, wenn damit keine Chirurgische Toleranz zu erreichen war, bis zum Erreichen einer solchen nachdosiert.

Ergebnis:

Auf die Applikation des Azaperon hin war in den folgenden 10 Minuten bei sämtlichen Tieren dieser Untergruppe keine Verhaltensänderung zu beobachten. Die Aufmerksamkeit an der Umgebung war erhalten, keinerlei ataktische Bewegungen waren zu registrieren.
Alle Tiere verloren während der intravenösen Injektion den Stellreflex. Zwei Kaninchen genügte die Basisdosierung zum Erreichen einer Chirurgischen Toleranz.
Bei 6 Tieren mußte nachdosiert werden, da sie nach der Basisnarkose noch auf den Hautschmerztest reagierten: 2 Tiere benötigten dabei ein Drittel, ein Tier die Hälfte und 2 Tiere Zweidrittel der Basisdosierung als Nachdosierung zum Erreichen der Chirurgischen Toleranz. Einem Tier wurde Dreiviertel der Anfangsdosis zusätzlich injiziert.
Alle 8 Kaninchen hatten bei Erreichen der Chirurgischen Toleranz eine Atemfrequenz von 30 - 40/min.

5. Ergebnis der Reflexbeobachtungen - Gruppe A

Der Stellreflex verschwand bei allen Kaninchen der Gruppe A noch während der intravenösen Injektion von Alfentanil und Etomidat.
Bei allen Tieren der Gruppe, die eine Chirurgische Toleranz mit oder oberhalb der Dosierung von 0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG

Etomidat erreichten, lag deren Dauer zwischen 5 und 9 Minuten.
Der Cornealreflex blieb über die Gesamtdauer der Chirurgischen Toleranz erhalten, war jedoch schwächer ausgeprägt als im Wachzustand.
Der Zwischenzehenreflex an den Vorderpfoten war bei fast allen Kaninchen während der Chirurgischen Toleranz verzögert, d.h. nur durch starkes Kneifen im Zwischenzehenbereich auszulösen. Ein Tier reagierte für 2 Minuten nicht auf diese Manipulation.
Die Wiederkehr des Stellreflexes, d.h. ein eigenständiges Aufrichten des Tieres, zumindest in eine stabile Brustlage, ereignete sich zwischen der 6. und 9. Minute nach dem Ende der Chirurgischen Toleranz.
Die sich daran anschließende Rekonvaleszenzdauer war individuell unterschiedlch lang. Jenseits einer 35-Minuten-Grenze war bei keinem der Tiere ein Unterschied im Verhalten zu Kontrolltieren zu erkennen.

6. Ergebnisübersicht - Gruppe A

Im folgenden sind die Ergebnisse der Gruppe A kurz zusammengestellt:

Untergruppe	Ergebnisse
a (6 Kaninchen) A/E nach Wirkung ohne Azap.-Prämedikation	Exzitationen auf alleinige Verabreichung der Kombinationsnarkose (A/E) hin
b (5 Kaninchen) A/E nach Wirkung und Azap.-Prämedikation	1. Keinerlei Exzitationserscheinungen mit Azap.-Prämedikation (0,25 mg/kg KG) 2. Unterhalb von 0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG Etomidat keine ausreichende Chirurgische Toleranz
c (12 Kaninchen) A/E in 4 Dosierungsgruppen und Azap.-Prämedikation	1. Keinerlei Exzitationserscheinungen mit Azap.-Prämedikation 2. Individuell unterschiedliche Dosis-Wirkung oberhalb 0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG Etomidat
d (8 Kaninchen) A/E mit Basisdosierung und individueller Nachdosierung und Azap.-Prämedikation	1. Keinerlei Exzitationserscheinungen mit Azap.-Prämedikation 2. Basisdosierung von 0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG Etomidat und - wenn nötig - zusätzliche Nachdosierung führt bei allen Tieren zur Chirurgischen Toleranz
Gruppe A (31 Kaninchen)	1. Azap.-Prämedikation (0,025 mg/kg KG) 2. Dosierungsempfehlung: Basisdosierung (0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG Etomidat) und Nachdosierung nach Wirkung bei damit noch nicht erreichter Chirurgischer Toleranz

IV. Versuchsanordnung - Gruppe B

1. Versuchsvorbereitung, ermittelte Parameter, Dosierung und Meßzeitpunkte - Gruppe B

In dieser Gruppe wurden bei 9 Kaninchen Kreislauf- und Atemparameter vor, während und nach der Kurznarkose untersucht.

Mehr als 3 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Kaninchen unter Propanidid(Epontol)^{R}, Fa. BAYER)- Kurznarkose jeweils ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter Katheter über Arteria und Vena femoralis in die Aorta abdominalis und Vena cava caudalis eingeführt (Für die Arterie: Venenkatheter der Fa. BRAUN/MELSUNGEN, REKORD No. 3, 0,8 X 1,3, Länge: 50 cm; für die Vene: Venenkatheter REKORD No.4, 1,0 X 1,5, Länge: 50 cm). Zum Schutz vor Beschädigung wurden die Katheter auf dem Rücken der Tiere während einer sich anschließenden 3-stündigen Erholungsphase mit Leukoplast befestigt.

Für den Versuch selbst wurden die Tiere in modifizierte Pyrogen-Testboxen verbracht, um regelmäßige Meßvorgänge im Wachzustand und während des Versuchsablaufs durchführen zu können.

Der arterielle Katheter stand für Blutdruckmessungen, Herzfrequenzbestimmungen und arterielle Blutprobenentnahme zur Verfügung, während der venöse Katheter zur Blutabnahme und zur Applikation der Anästhetika diente.
Zu den Zeitpunkten, die nach den Ergebnissen der Gruppe A als zweckmäßig anzusehen sind, werden folgende Messungen vorgenommen:

Der systolische, diastolische und mittlere Aortendruck wurde über den arteriellen Katheter mittels eines Druckaufnehmers (GOULD STATHAM, PHYSIOLOGICAL PRESSURE TRANSDUCER P 23 ID, Fa. GOULD MEDICAL PRODUCTS DIVISION GmbH, Glockenstr. 33, 4000 Düsseldorf 30) und Druckverstärkers (AO MOD. 261006 A-V PRESSURE MONITOR, AMERICAN OPTICAL CORPORATION, MEDICAL DIVISION, Bedford/Massachusetts, D 1730

(617) 2750500) gemessen.

Die Herzfrequenz wurde ebenfalls über dieses System (AO MOD. 261021, HEART RATE METER) durch Auszählung der Blutdruckkurve bestimmt.

Die Atemfrequenz wurde durch Auszählen ermittelt.

Die Bestimmung der Blutgase, des pH-Wertes, des Base-Excess und des aktuellen Bikarbonates in arterieller und venöser Blutprobe (jeweils 0,7 ml in einer heparinisierten 2ml-Einmalspritze der Fa. BRAUN/MELSUNGEN) wurde am Blutgasanalysator vorgenommen (MICRO AUTOCAL pH/BLOOD GAS ANALYSER 613; INSTRUMENTATION LABORATORY, Kleinstr. 14, 5303 Bornheim).

Sauerstoffsättigung und Hämoglobingehalt wurden aus denselben Blutproben mit dem CO-Oximeter (MOD.282; INSTRUMENTATION LABORATORY) bestimmt. Aus diesen Parametern wurde die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz errechnet.

Die in diesem Versuch ermittelten Parameter sind im folgenden mit Abkürzungen und Meßeinheiten aufgeführt:

Systolischer Aortendruck	$P_a$syst.	[mm Hg]
Diastolischer Aortendruck	$P_a$diast.	[mm Hg]
Mittlerer Aortendruck	$P_a$mean	[mm Hg]
Herzfrequenz	HF	[1/min]
Atemfrequenz	AF	[1/min]
O_2-Partialdruck, arteriell/venös	p_aO_2/p_vO_2	[mm Hg]
CO_2-Partialdruck, arteriell/venös	p_aCO_2/p_vCO_2	[mm Hg]
pH-Wert, arteriell/venös	pH_a/pH_v	[-log H^+]
Basenüberschuß (Base-excess), arteriell/venös	BE_a/BE_v	[mMol/l]
Bikarbonat (aktuelles) arteriell/venös	HCO^-_{3a}/HCO^-_{3v}	[mMol/l]

Hämoglobin, arteriell/venös	Hb_a/Hb_v	[g %]
Oxyhämoglobingehalt, arteriell/venös	Hb_aO_2/Hb_vO_2	[%]
Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz	$AVDO_2$	$\left[\frac{ml\ O_2}{100\ ml\ Blut}\right]$

$$= Hb_a \times 1{,}34 \times \frac{Hb_aO_2}{100} - Hb_v \times 1{,}34 \times \frac{Hb_vO_2}{100}$$

Wichtig für diese Gruppe erschien, mit den Dosierungserfahrungen aus der Gruppe A einen etwa parallelen Versuchsablauf der Einzeltiere dieser Gruppe zu erzielen, damit ein statistischer Vergleich der ermittelten Parameter ermöglicht wird.
Deshalb wurde bei den 9 Tieren dieser Gruppe 10 Minuten nach der Azaperon-Prämedikation zunächst eine Basisnarkose von 0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG Etomidat verabreicht und, wenn damit noch keine Chirurgische Toleranz zu erreichen war, bis zum Erreichen einer solchen sukzessive nachdosiert (bei den 9 Tieren der Gruppe B max. bis zu einem Dreiviertel der Basisnarkose). Es wurde dabei davon ausgegangen, daß sich beim Erreichen der Chirurgischen Toleranz eine Atemfrequenz der Kaninchen zwischen 30 - 40/min einstellt. Zusätzliche Hautschmerztests konnten diesen Sachverhalt bestätigen.

Aus einer Analyse der Versuchsabläufe in Gruppe A ergaben sich folgende Meßzeitpunkte für die Gruppe B:
Die erste Messung (- 10 Minuten) der Kreislauf- und Atemparameter wird unmittelbar vor der Azaperon-Prämedikation vorgenommen. 10 Minuten später (0 Minuten), unmittelbar vor der Narkoseeinleitung, wird eine weitere Messung vorgenommen. Die folgenden Meßzeitpunkte liegen dann bei 1, 3, 5, 7, 9, 12, 18, 25 und 35 Minuten nach Abschluß der intravenösen Injektion der Narkotika Alfentanil und Etomidat.

2. Statistische Auswertung

In der Gruppe B wiesen 9 Tiere eine Mindestdauer der Chirurgischen Toleranz von 5 Minuten und eine Höchstdauer von 9 Minuten auf. Da sich dieser Streubereich aufgrund der individuell unterschiedlichen Reaktion der Tiere nicht enger eingrenzen ließ, wurde für die statistische Auswertung die Chirurgische Toleranzphase (CT) mit den Meßzeitpunkten 1., 3. und 5. Minute festgelegt, die Postnarkotische Phase (PNP) beinhaltet alle Einzelwerte ab der 9. Minute. Der 7-Minutenwert wird im statistischen Vergleich der Phasen nicht berücksichtigt und ist in Tabelle und Graphik als Grauzone ausgewiesen.
Zu jedem Meßzeitpunkt wurde der Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SE) berechnet.
Zunächst wurde ein statistischer Vergleich der einzelnen Meßzeitpunkte zum - 10-Minutenwert (Wachwert) und zum 0-Minutenwert (Prämedikationswert) mit dem Test für multiple gepaarte Stichproben nach FRIEDMANN und WILCOXON und WILCOX durchgeführt. Der letzte Meßzeitpunkt könnte aus statistischen Gründen nicht mit in diesem Test verwertet werden, da hier nicht alle 9 Tiere in der Meßkolonne aus versuchstechnischen Gründen vertreten sind, denn einige Tiere zeigten nach der 25. Minute teilweise starke Befreiungsversuche in den Testboxen, so daß ein Abbruch der Versuche für diese Tiere geboten schien und damit eine geringfügige Einbuße von Versuchsdaten hingenommen werden mußte. Mit den zur Verfügung stehenden Meßzeitpunkten dieser 35-Minuten-Kolonne wurde ein Rang-Vorzeichen-Test von WILCOXON mit dem Meßzeitpunkt 0 und - 10 Minuten durchgeführt; diese Ergebnisse jedoch müssen aufgrund des kontinuierlichen statistischen Vergleiches der übrigen Meßzeitpunkte mit dem Friedmann-Test in bezug auf Signifikanzen kritisch betrachtet werden, sind aber als Anhaltspunkt für die gemessenen Parameter zu diesem Zeitpunkt durchaus repräsentativ. Ebenso soll die statistische Auswertung der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz nur eine Grobinformation darstellen, da es sich hierbei um einen errechneten Parameter handelt.

Darüber hinaus wurde ein statistischer Phasenvergleich von Chirurgischer Toleranzphase (1., 3. und 5. Minute) und Postnarkotischer Phase (9., 12., 18., 25. und 35. Minute) untereinander und jeweils zum Wachwert und Prämedikationswert angestellt. Hierzu wurde aus den Meßzeitpunkten, die den entsprechenden Phasen zugeordnet sind, für jedes Tier ein Phasen-Mittelwert errechnet und mit den so reduzierten Versuchsdaten ebenfalls ein FRIEDMANN-Test durchgeführt. Der 7-Minutenwert ist bei der Phasenzuordnung aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt worden.
Das Signifikanzniveau für den statistischen Vergleich der einzelnen Meßpunkte sowie der Phasen lag bei zweiseitiger Fragestellung bei $p \leq 0{,}05$.

3. Beschreibung, tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse

In der E r g e b n i s b e s c h r e i b u n g der einzelnen Parameter sind die Mittelwerte der Meßzeitpunkte und die repräsentativen Phasen-Mittelwerte ohne den zugehörigen Standardfehler angeführt, der aus den entsprechenden Tabellen und teilweise aus den Graphiken zu entnehmen ist. -10-Minutenwert und 0-Minutenwert werden als Wachwert bzw. Prämedikationswert bezeichnet, in ihrer Gesamtheit als Vornarkosewerte. Die Einheit des entsprechenden Parameters ist zu Anfang seiner Beschreibung angegeben.

In den T a b e l l e n sind zu jedem Meßzeitpunkt die Zahl der Tiere (n), der Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SE) angegeben. Sämtliche Einzelwerte der Tabelle sind zur letzten Stelle hinter dem Komma auf- bzw. abgerundet. In der entsprechenden Spalte für die Chirurgische Toleranzphase (CT) und die Postnarkotische Phase (PNP) ist der repräsentative Phasenmittelwert (PhM), der sich aus den Phasenmittelwerten der Einzeltiere errechnet, angeführt, wobei in diesem Fall n die Zahl der Phasenmittelwerte angibt, aus denen sich der repräsentative Phasenmittelwert zusammensetzt. Die Signifikanzen, die in der Ergebnisbeschreibung und in der Graphik angeführt sind, wurden wegen der Über-

sicht in den Tabellen nicht vermerkt.

In den G r a p h i k e n sind die zu jedem Meßzeitpunkt errechneten Mittelwerte und die repräsentativen Phasenmittelwerte für die Chirurgische Toleranzphase und die Postnarkotische Phase eingetragen. Die Standardfehler sind zu den Vornarkosewerten und den Phasenmittelwerten dargestellt.
Die Signifikanzen der beiden Phasen zum Wachwert bzw. Prämedikationswert sind in den Graphiken mit Vollstern bzw. Hohlstern gekennzeichnet.
Signifikanzen der Phasen zueinander sind ebenso mit einem Dreieck gekennzeichnet wie die Signifikanz des Prämedikationswertes zum Wachwert.
Die Zeitpunkte der Azaperon(Azap.)-Prämedikation und der Alfentanil/Etomidat(A/E)-Injektion sowie die Phaseneinteilung sind unter der Graphik vermerkt.

V. Ergebnisse - Gruppe B

1. Kreislaufparameter

Die H e r z f r e q u e n z [1/min] ändert sich während der Prämedikation nicht und sinkt nach der Narkoseeinleitung zur 3. Minute mit 177,2 signifikant auf den Tiefpunkt und bleibt bis zum 7-Minuten-Wert von 190,6 signifikant erniedrigt. Von da ab steigt sie bis zur 35. Minute mit 237,3 bis zum Niveau des Wach- und Prämedikationswertes.
Die Frequenz für die Chirurgische Toleranzphase von 189,0 stellt sowohl zum Wachwert als auch zum Prämedikationswert einen signifikanten Abfall dar, während der Wert der Postnarkotischen Phase mit 218,5 statistisch zum Wachwert nicht mehr niedriger liegt (Tab. 1, S. 58; Abb. 1, S. 60).

Der M i t t l e r e A o r t e n d r u c k [mm Hg] fällt vom Wachwert mit 92,7 jeweils signifikant zum Prämedikationswert mit 77,1 und zur 1. Minute auf den Tiefstwert von 74,7 ab. Eine dann folgende aufstrebende Tendenz hat zur 35. Minute noch nicht das Signifikanzniveau des Wachwertes erreicht, liegt jedoch über dem Prämedikationswert von 77,1.
Der Prämedikationswert ist zum Wachwert signifikant erniedrigt. Der Phasenmittelwert der CT-Phase ist mit 75,9 gegenüber dem Wachwert signifikant niedriger (Tab. 1, S. 58; Abb. 1, S. 60).

Der S y s t o l i s c h e A o r t e n d r u c k [mm Hg] fällt vom Wachwert mit 107,1 signifikant zum Prämedikationswert mit 91,9 ab, wobei hiermit gleichzeitig der niedrigste Wert im Versuchsablauf markiert wird. Ansonsten folgen etwa konstante Werte, die in der 9. und 12. Minute mit 93,6 bzw. 94,1 signifikant niedriger als der Wachwert sind und mit einem 35-Minutenwert von 98,2 das Signifikanzniveau des Wachwertes nicht erreichen.
Die beiden Phasenmittelwerte liegen nicht signifikant niedriger als der Wachwert (Tab. 2, S. 59; Abb. 1, S. 60).

Der D i a s t o l i s c h e A o r t e n d r u c k [mm Hg] erniedrigt sich vom Wachwert mit 82,2 jeweils signifikant zum Prämedikationswert mit 69,1 und zur 1. Minute auf einen Tiefstwert von 63,2, steigt dann alternierend bis zur 12. Minute, jeweils signifikant erniedrigt, auf einen 35-Minutenwert von 80,0, der seinerseits zum Prämedikationswert von 69,1 eine signifikante Erhöhung darstellt. Der CT-Phasenwert mit 64,0 ist ebenso zum Wachwert signifikant erniedrigt (Tab. 2, S. 59; Abb. 1, S. 60).

Herzfrequenz [1/min]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	6	9
$\bar{x}$	=	238,4	237,6	208,1	177,2	181,6	189,0	190,6	196,8	211,0	217,7	233,4	237,3	218,5
SD	=	28,0	23,5	27,9	31,3	36,3	30,7	37,6	35,2	33,9	28,2	31,2	19,7	23,0
SE	=	9,3	7,8	9,3	10,4	12,1	10,2	12,5	11,7	11,3	9,4	10,4	8,0	7,7
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Mittlerer Aortendruck [mm Hg]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	6	9
$\bar{x}$	=	92,7	77,1	74,7	76,9	76,1	75,9	75,1	75,2	77,7	81,3	82,9	86,8	80,3
SD	=	6,9	11,5	15,2	12,2	11,9	12,8	11,1	8,2	9,7	10,0	7,4	5,5	7,7
SE	=	2,3	3,8	5,1	4,1	4,0	4,3	3,7	2,7	3,2	3,3	2,5	2,2	2,6
t(min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Tab. 1: Herzfrequenz; Mittlerer Aortendruck

Tab. 2: Systolischer und diastolischer Aortendruck

Systolischer Aortendruck [mm Hg]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	6	9
$\bar{x}$	=	107,1	91,9	93,0	96,9	94,7	94,9	94,8	93,6	94,1	94,9	94,8	98,2	95,0
SD	=	7,0	12,5	18,3	14,3	13,0	14,9	12,4	10,7	11,1	11,1	8,2	3,5	8,6
SE	=	2,3	4,2	6,1	4,8	4,3	5,0	4,1	3,6	3,7	3,7	2,7	1,4	2,9
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Diastolischer Aortendruck [mm Hg]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	6	9
$\bar{x}$	=	82,2	69,1	63,2	64,1	64,8	64,0	66,0	63,8	67,3	71,3	73,2	80,0	70,2
SD	=	6,2	8,7	10,0	9,5	9,2	9,1	7,1	5,8	8,0	7,7	8,1	7,0	6,5
SE	=	2,1	2,9	3,3	3,2	3,0	3,0	2,4	1,8	2,7	2,6	2,7	2,9	2,2
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

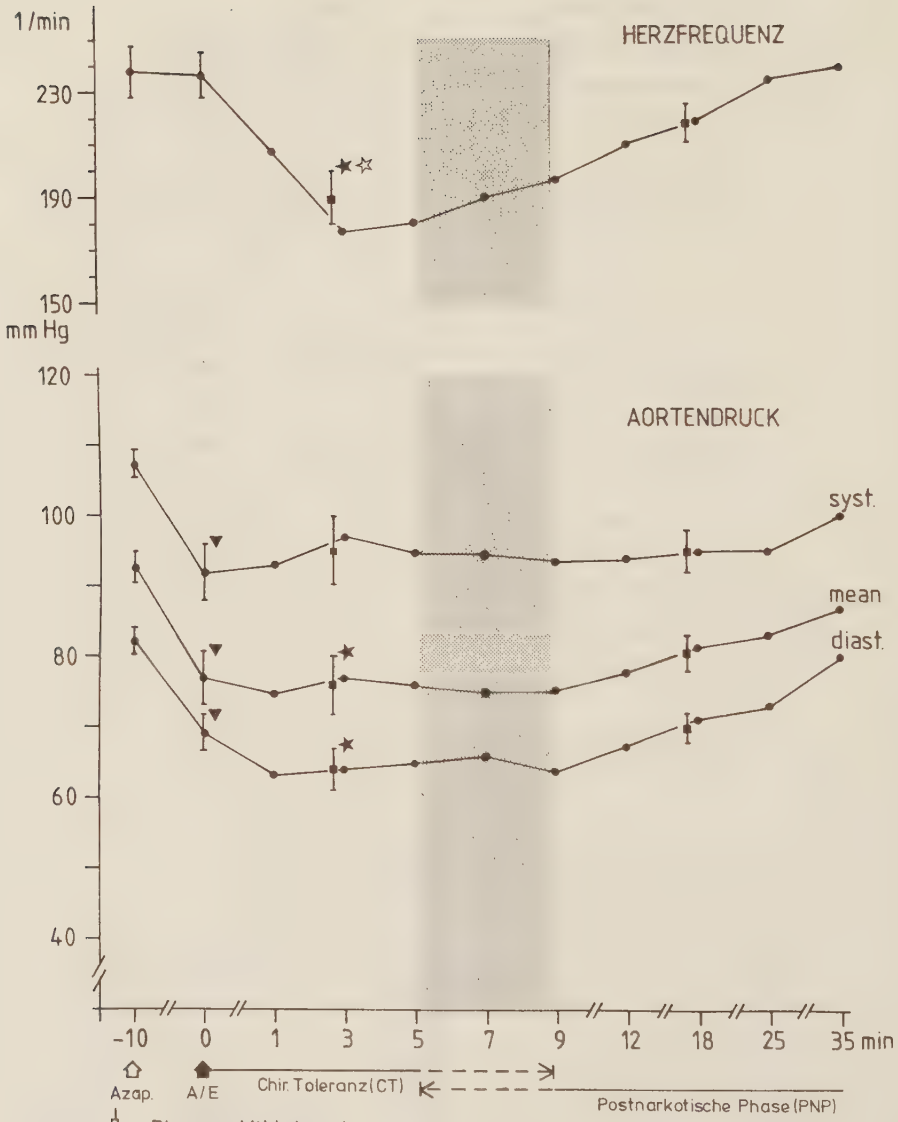


Abb. 1: Herzfrequenz; Syst., mittl. und diast. Aortendruck

2. Atemparameter, Säure-Basen-Haushalt

Die A t e m f r e q u e n z [1/min] sinkt von einem Wachwert mit 131,8 über einen Prämedikationswert mit 109,0 signifikant auf einen 1-Minutenwert von 35,3, der gleichzeitig den tiefsten Meßwert des Versuchsablaufs darstellt. Ein nun folgender kontinuierlicher Anstieg, bis zur 9. Minute mit einem Wert von 65,3 noch signifikant erniedrigt, erreicht mit 110,0 zur 35. Minute das Signifikanzniveau des Prämedikationswertes, dagegen nicht das des Wachwertes.
Der CT-Phasenwert ist mit 40,4 zum Wachwert und zum Prämedikationswert signifikant niedriger gelegen, der Wert der Postnarkotischen Phase erreicht mit 86,4 nicht das Signifikanzniveau des Wachwertes (Tab. 3, S. 62; Abb. 2, S. 64).

Der a r t e r i e l l e p H - W e r t [-log H^+] reduziert sich durch die Prämedikation von einem Wachwert mit 7,440 auf einen Wert von 7,392. Nach der Narkoseeinleitung fallen die Werte bis zu einem 3-Minuten-Tiefpunkt auf 7,331 und bleiben bei steigender Tendenz zum Wachwert bis zur 7. Minute und zum Prämedikationswert bis zur 5. Minute signifikant erniedrigt. Der 35-Minutenwert liegt mit 7,407 signifikant höher als der Prämedikationswert.
Der CT-Phasenwert liegt mit 7,333 signifikant tiefer als der Wachwert. Der Postnarkotische Phasenwert mit 7,388 übersteigt jedoch den CT-Wert signifikant (Tab. 4, S. 63; Abb. 2, S. 64).

Der v e n ö s e p H - W e r t [-log H^+] fällt von einem Wachwert mit 7,382 und von einem Prämedikationswert mit 7,383 nach der Narkoseeinleitung bis zur 9. Minute signifikant ab, wobei das Minimum mit 7,309 ebenfalls in der 3. Minute erreicht ist und danach eine aufsteigende Tendenz sichtbar wird.
Der CT-Phasenwert ist mit 7,313 zu Wach- und Prämedikationswert signifikant tiefer gelegen, der Postnarkotische Phasenwert mit 7,348 ist dagegen zu den Vornarkosewerten statistisch nicht mehr verändert (Tab. 4, S. 63; Abb. 2, S. 64).

Tab. 3: Atemfrequenz

Atemfrequenz [1/min]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
$\bar{x}$	=	131,8	109,0	35,3	40,2	45,6	40,4	54,2	65,3	75,4	84,0	97,1	110,0	86,4	
SD	=	37,7	37,3	5,5	8,7	13,1	8,8	14,7	23,7	29,2	32,2	37,7	31,5	29,8	
SE	=	12,6	12,4	1,8	2,9	4,4	2,9	4,9	7,9	9,7	10,7	12,6	10,5	9,9	
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP	

Tab. 4: Arterieller und venöser pH-Wert

pH-Wert arteriell [-log H^+]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	7,440	7,392	7,333	7,331	7,334	7,333	7,344	7,353	7,374	7,401	7,410	7,407	7,388
SD	=	0,084	0,043	0,055	0,052	0,046	0,050	0,045	0,048	0,048	0,056	0,037	0,014	0,041
SE	=	0,028	0,014	0,018	0,017	0,015	0,017	0,015	0,016	0,016	0,019	0,012	0,006	0,014
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

pH-Wert venös [-log H^+]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	7,382	7,383	7,313	7,309	7,317	7,313	7,317	7,324	7,326	7,362	7,372	7,366	7,348
SD	=	0,054	0,029	0,041	0,040	0,046	0,042	0,042	0,045	0,058	0,033	0,021	0,021	0,028
SE	=	0,018	0,010	0,014	0,013	0,015	0,014	0,014	0,015	0,019	0,011	0,007	0,010	0,009
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

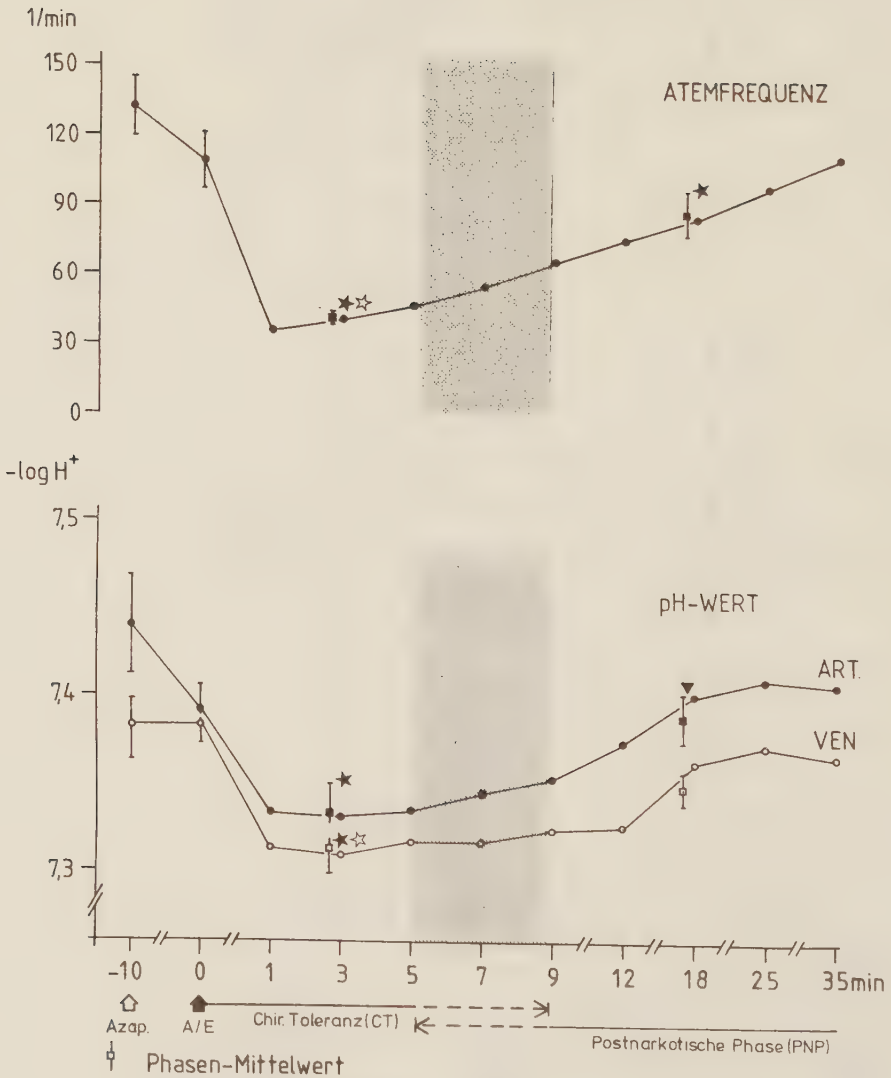


Abb. 2: Atemfrequenz; Arterieller und venöser pH-Wert

Der arterielle O_2-Partialdruck [mm Hg] erfährt vom Wachwert mit 87,4 zum Prämedikationswert mit 89,7 einen leichten Anstieg, fällt dann nach Narkoseeinleitung signifikant zu beiden auf einen 1-Minutenwert von 54,1 ab. Nun setzt ein kontinuierlicher Anstieg bis zum 35-Minutenwert von 99,4 ein.
Der CT-Phasenwert von 76,0 liegt signifikant niedriger als der Wach- und Prämedikationswert, der Postnarkotische Phasenwert von 92,9 dagegen liegt seinerseits signifikant höher als der CT-Phasenwert (Tab. 5, S. 66; Abb. 3, S. 68).

Der arterielle CO_2-Partialdruck [mm Hg] zeigt in der CT-Phase bis zur 5. Minute einen Anstieg auf 33,5, der zum Wachwert von 28,4 nicht, zum Prämedikationswert von 28,2 jedoch signifikant ist. Anschließend fällt er bis zur 35. Minute auf einen Wert von 29,9 ab.
Der CT-Phasenwert kommt mit 33,4 signifikant höher zu liegen als der Prämedikationswert, während der Postnarkotische Phasenwert von 29,9 zu keinem der beiden Vornarkosewerte statistisch verändert ist (Tab. 5, S. 66; Abb. 3, S. 68).

Der venöse O_2-Partialdruck [mm Hg] fällt von einem Wachwert mit 45,8 und einem Prämedikationswert von 47,1 auf einen 1-Minutenwert von 33,9 ab, der Abfall ist jedoch nicht signifikant. Es folgt ein Anstieg bis auf 47,8 zur 35. Minute.
Der Postnarkotische Phasenwert von 47,4 ist gegenüber dem CT-Phasenwert von 38,7 signifikant erhöht, zu den Vornarkosewerten ist keiner statistisch verändert (Tab. 6, S. 67; Abb. 3, S. 68).

Der venöse CO_2-Partialdruck [mm Hg] steigt vom Wachwert mit 29,5 und vom Prämedikationswert mit 28,7 auf 3-, 5-, 9- und 35-Minutenwerte von 34,3, 34,0, 33,8 und 34,0 an, zum Prämedikationswert jeweils signifikant.
Der CT-Phasenwert von 33,4 liegt gegenüber dem Prämedikationswert signifikant höher. Der Postnarkotische Phasenwert mit 32,2 ist ebenso wie der CT-Phasenwert zum Wachwert nicht signifikant erhöht (Tab. 6, S. 67; Abb. 3, S. 68).

Tab. 5: Arterieller O_2- und CO_2-Partialdruck

Arterieller O_2-Partialdruck [mm Hg]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	87,4	89,7	54,1	67,5	74,5	65,4	76,0	82,5	90,9	98,1	98,6	99,4	92,9
SD	=	10,3	7,4	11,0	11,3	11,0	10,5	9,9	11,9	15,5	24,2	19,1	25,0	16,1
SE	=	3,4	2,5	3,7	3,8	3,7	3,5	3,3	4,0	5,2	8,1	6,4	11,2	5,4
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Arterieller CO_2-Partialdruck [mm Hg]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	28,4	28,2	33,1	33,5	33,5	33,4	31,8	31,4	30,9	28,2	29,4	29,9	29,9
SD	=	6,6	2,4	3,4	4,6	4,0	3,7	3,6	3,9	3,6	2,4	2,2	2,6	2,7
SE	=	2,2	0,8	1,1	1,5	1,3	1,2	1,2	1,3	1,9	0,8	0,7	1,1	0,9
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Tab. 6: Venöser O_2- und CO_2-Partialdruck

Venöser O_2-Partialdruck [mm Hg]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	45,8	47,1	33,9	39,8	42,3	38,7	43,2	47,5	46,4	47,5	48,7	47,8	47,4
SD	=	15,8	15,7	9,2	9,4	8,8	8,7	4,3	8,1	10,6	11,8	4,6	2,3	7,4
SE	=	5,3	5,2	3,1	3,1	2,9	2,9	1,4	2,7	3,5	3,9	1,5	1,0	2,5
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Venöser CO_2-Partialdruck [mm Hg]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	29,5	28,7	31,9	34,3	34,0	33,4	32,3	33,8	34,2	31,0	29,7	34,0	32,2
SD	=	5,4	6,2	7,7	7,1	6,6	6,9	6,2	7,7	6,0	6,5	5,5	5,7	6,0
SE	=	1,8	2,0	2,6	2,4	2,2	2,3	2,0	2,6	2,0	2,2	1,8	2,6	2,0
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

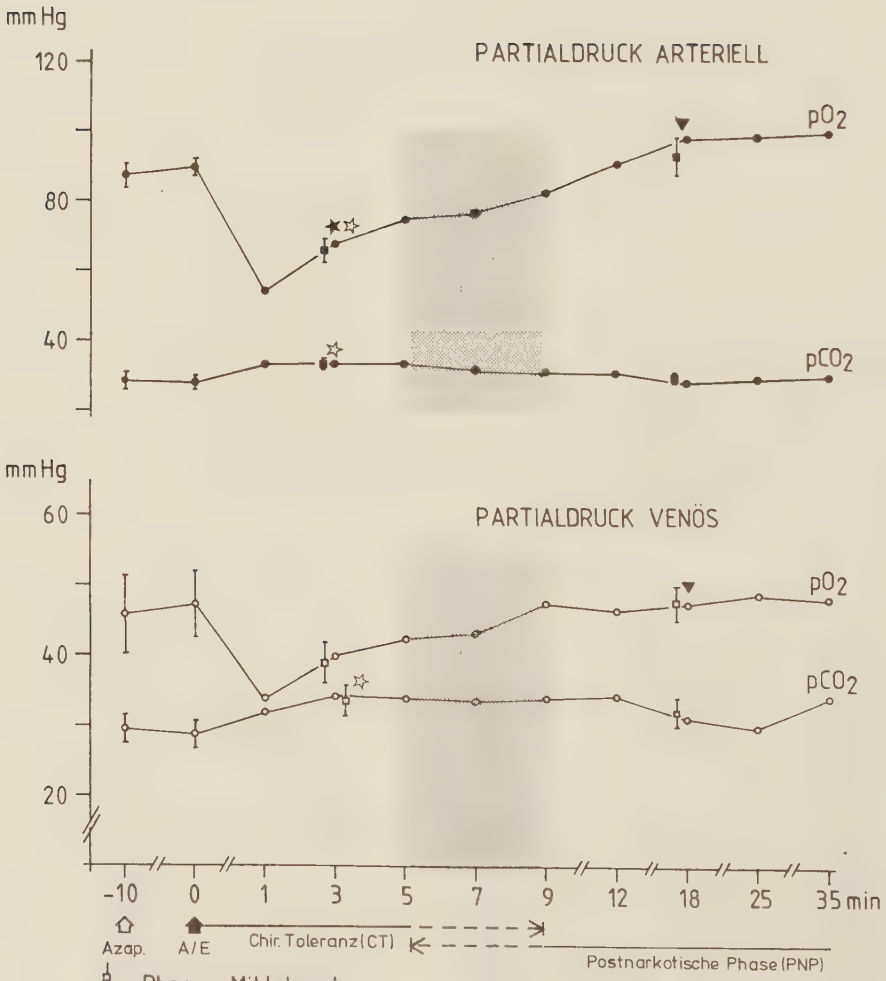


Abb. 3: Arterieller und venöser O_2- und CO_2-Partialdruck

Der arterielle Hämoglobingehalt [g %] reduziert sich zur 1. Minute vom Wachwert mit 11,20 und vom Prämedikationswert mit 11,36 auf 10,36. Ein daraufhin folgendes, insgesamt höheres Niveau bleibt mit dem CT-Phasenwert mit 10,87 und dem Postnarkotischen Phasenwert mit 10,92 unter den beiden Vornarkosewerten. Kein Wert im Gesamtversuchsablauf bewegt sich jedoch außerhalb der Signifikanzgrenzen der Vornarkosewerte (Tab. 7, S. 71; Abb. 4, S. 74).

Der venöse Hämoglobingehalt [g %] läßt ebenfalls einen nicht signifikanten Abfall vom Wachwert mit 10,99 und vom Prämedikationswert mit 10,54 auf 9,62 zur 1. Minute erkennen. Eine signifikante Reduktion zum Wachwert stellen jedoch der 7-Minutenwert mit 9,46 und der 35-Minutenwert mit 10,26 dar. Alle anderen Einzelwerte sind statistisch nicht verändert.
Der CT-Phasenwert von 10,09 ist signifikant zum Wachwert erniedrigt, während der Postnarkotische Phasenwert mit 10,27 statistisch unverändert bleibt (Tab. 7, S. 71; Abb. 4, S. 74).

Der arterielle Oxyhämoglobingehalt [%] sinkt vom Wachwert mit 95,44 und vom Prämedikationswert mit 95,24 auf einen tiefsten Meßpunkt in der 1. Minute von 82,33. Dieser Meßpunkt ist ebenso wie der 3-Minutenwert mit 89,48 zu beiden Vornarkosewerten signifikant erniedrigt. Daraufhin folgt ein kontinuierlicher Anstieg bis zur 35. Minute mit 95,96 auf das Niveau der Vornarkosewerte.
Der CT-Phasenwert liegt mit 87,79 signifikant unter den beiden Vornarkosewerten und wird seinerseits vom Postnarkotischen Phasenwert mit 94,83 signifikant überstiegen (Tab. 8, S. 72; Abb. 4, S. 74).

Der venöse Oxyhämoglobingehalt [%] reduziert sich von einem Wachwert mit 81,36 und von einem Prämedikationswert mit 79,86 zu einem 1-Minutenwert von 60,02, zum Prämedikationswert signifikant. Ein anschließender kontinuierlicher Anstieg führt über einen zum Prämedikationswert noch signifikant erniedrigten 3-Minutenwert von 65,54 zu einem statistisch nicht

mehr veränderten 35-Minutenwert von 83,46.
Gegenüber den Vornarkosewerten liegt der CT-Phasenwert mit 65,76 deutlich niedriger, zum Prämedikationswert signifikant. Der Postnarkotische Phasenwert ist mit 78,97 zu keinem Vornarkosewert signifikant verändert (Tab. 8, S. 72; Abb. 4, S. 74).

Die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz [ml O_2/100 ml Blut] ändert sich statistisch zu keinem Zeitpunkt des Versuchsablaufs. Prämedikation und Narkose bedingen einen leichten Anstieg der Werte, zur Rekonvaleszenz (35-Minuten-Wert) hat sich dieser Parameter jedoch wieder auf der Höhe des Wachwertes eingestellt (Tab. 9, S. 73; Abb. 4, S. 74).

Tab. 7: Arterieller und venöser Hämoglobingehalt

Hämoglobingehalt arteriell [g %]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	11,20	11,36	10,36	11,03	11,22	10,87	10,88	11,02	11,37	10,52	10,63	10,70	10,92
SD	=	0,99	1,18	1,19	1,10	1,29	1,02	0,95	1,34	1,16	1,08	1,15	0,77	0,97
SE	=	0,33	0,39	0,40	0,37	0,43	0,34	0,32	0,45	0,39	0,36	0,38	0,34	0,32
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Hämoglobingehalt venös [g %]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	10,99	10,54	9,62	10,40	10,23	10,09	9,46	10,24	10,68	9,83	10,19	10,26	10,27
SD	=	1,39	1,70	1,70	1,18	0,91	1,06	1,42	1,42	1,17	1,04	1,07	0,73	0,89
SE	=	0,46	0,57	0,57	0,39	0,30	0,35	0,47	0,47	0,39	0,35	0,36	0,33	0,30
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Tab. 8: Arterieller und venöser Oxyhämoglobingehalt

Oxyhämoglobingehalt arteriell [%]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	95,44	95,24	82,33	89,48	91,56	87,79	92,81	93,84	94,96	95,09	95,34	95,96	94,83
SD	=	2,91	2,63	11,79	6,53	5,09	7,42	3,20	2,95	2,33	2,25	1,96	1,55	2,16
SE	=	0,97	0,88	3,93	2,18	1,70	2,47	1,07	0,98	0,78	0,75	0,65	0,69	0,72
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Oxyhämoglobingehalt venös [%]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	81,36	79,86	60,02	65,54	71,70	65,76	74,48	77,42	76,92	78,98	81,53	83,46	78,97
SD	=	9,78	13,82	18,34	15,89	15,08	15,68	7,82	9,80	9,38	10,80	7,64	4,74	7,35
SE	=	3,26	4,60	6,11	5,30	5,03	5,23	2,61	3,27	3,13	3,60	2,55	2,12	2,45
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Tab. 9: Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz [ml O_2/100 ml Blut]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	2,28	3,00	3,48	4,05	3,91	3,82	4,05	3,17	3,56	2,96	2,47	2,28	3,02
SD	=	2,11	3,49	3,39	1,90	2,55	2,35	0,91	1,68	1,65	2,50	1,55	0,35	1,42
SE	=	0,70	1,16	1,13	0,63	0,85	0,78	0,30	0,56	0,55	0,83	0,52	0,16	0,47
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

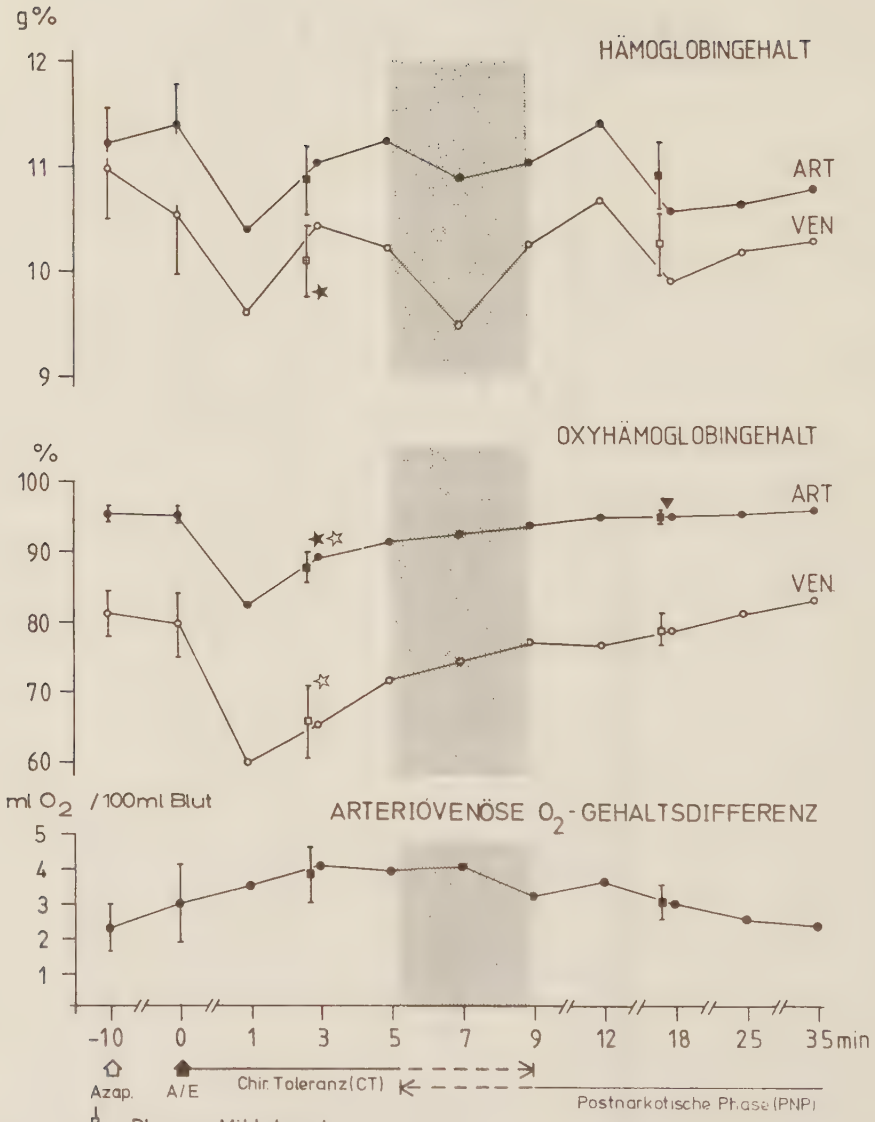


Abb. 4: Arterieller und venöser Hämoglobin- und Oxyhämoglobingehalt; Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

Der arterielle Base-Excess [mMol/l] verringert sich nicht signifikant vom Wachwert mit -4,64 zum Prämedikationswert mit -5,99. Die Narkose bringt zur 1. Minute mit einem Wert von -7,10 einen signifikanten Abfall zum Wachwert. Bis zur 7. Minute halten sich die Werte auf etwa gleichem, aber nicht signifikant erniedrigtem Niveau. Ab der 9. Minute ist dann eine steigende Tendenz zu registrieren.
Der CT-Phasenwert liegt signifikant unterhalb des Wachwertes, der Postnarkotische Phasenwert mit -5,78 zeigt keinen statistischen Unterschied zum Wachwert (Tab. 10, S. 76; Abb. 5, S. 78).

Der venöse Base-Excess [mMol/l] fällt ähnlich dem arteriellen von einem Wachwert mit -5,52 auf einen Prämedikationswert mit -6,74. Der Wert der 1. Minute ist mit -7,88 signifikant zum Wachwert erniedrigt, die nun folgende steigende Tendenz dokumentiert sich im Phasenvergleich.
Zum Wachwert liegt der CT-Phasenwert mit -7,61 auf signifikant niedrigerem Niveau, während der Postnarkotische Phasenwert mit -6,36 statistisch unverändert bleibt (Tab. 10, S. 76; Abb. 5, S. 78).

Das arterielle und venöse aktuelle Bikarbonat [mMol/l] ist zu keiner Zeit des Versuchsablaufes statistisch signifikant verändert. Bemerkenswert ist der in beiden Systemen leicht abgefallene Prämedikationswert von 16,52 im arteriellen, bzw. 15,88 im venösen Blut. In bezug auf den Wachwert von 17,03 bzw. 16,77. Das venöse Bikarbonat verringert sich zur 1. Minute nochmals leicht auf 15,43.
Die höchsten Bikarbonatwerte des arteriellen und venösen Blutes im Phasenvergleich mit den Vornarkosewerten stellt der Postnarkotische Phasenwert mit 17,21 bzw. 16,88 (Tab. 11, S. 77; Abb. 5, S. 78).

Tab. 10: Arterieller und venöser Base-Excess

Base Excess arteriell [m Mol/l]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	-4,64	-5,99	-7,10	-7,19	-6,93	-7,07	-7,20	-6,97	-5,99	-5,73	-4,81	-4,88	-5,78
SD	=	1,54	2,95	3,14	2,82	2,99	2,89	2,45	2,37	2,86	3,63	2,38	2,05	2,54
SE	=	0,51	0,98	1,04	0,94	1,0	0,96	0,82	0,79	0,95	1,21	0,79	0,92	0,85
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Base Excess venös [m Mol/l]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	-5,52	-6,74	-7,88	-7,53	-7,42	-7,61	-7,74	-7,14	-6,11	-6,23	-6,43	-4,96	-6,36
SD	=	3,86	3,40	3,17	2,78	2,88	2,82	2,77	2,96	3,68	3,63	2,63	1,68	2,77
SE	=	1,29	1,13	1,06	0,93	0,96	0,94	0,92	0,99	1,23	1,21	0,88	0,75	0,92
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Tab. 11: Arterielles und venöses aktuelles Bikarbonat

Aktuelles Bikarbonat arteriell [m Mol/l]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	17,03	16,52	16,72	17,01	17,21	16,98	16,64	16,71	17,30	16,93	17,84	17,60	17,21
SD	=	1,50	2,33	2,28	2,39	2,58	2,30	2,01	1,92	2,33	2,84	1,81	1,81	1,98
SE	=	0,50	0,78	0,76	0,80	0,86	0,77	0,67	0,64	0,78	0,95	0,60	0,81	0,66
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

Aktuelles Bikarbonat venös [m Mol/l]

n	=	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	5	9
$\bar{x}$	=	16,77	15,88	15,43	16,51	16,70	16,21	15,86	16,79	17,27	16,89	16,44	17,96	16,88
SD	=	3,66	3,41	3,67	3,22	3,27	3,21	3,22	3,47	3,76	3,88	3,24	2,66	3,22
SE	=	1,22	1,14	1,22	1,07	1,09	1,07	1,07	1,16	1,25	1,29	1,08	1,19	1,07
t (min)	=	-10	0	1	3	5	PhM CT	7	9	12	18	25	35	PhM PNP

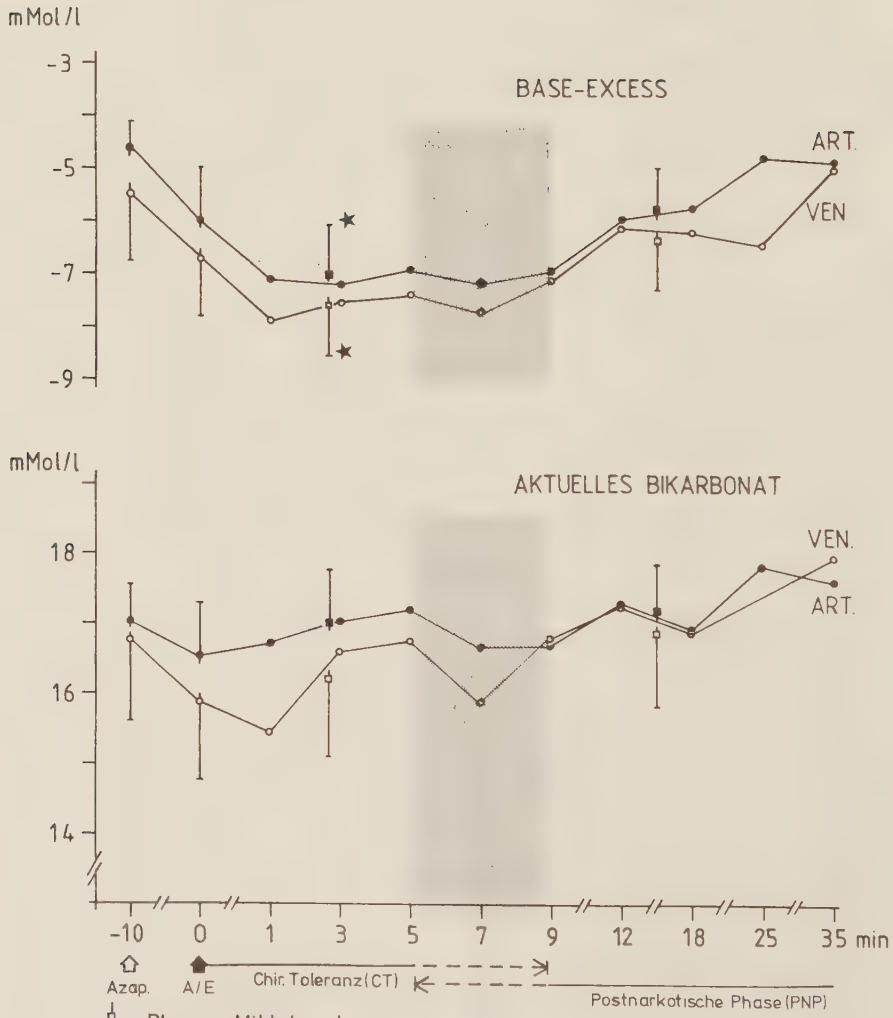


Abb. 5: Arterieller und venöser Base-Excess;
Arterielles und venöses aktuelles Bikarbonat

D. DISKUSSION

Als eine neuartige Form der Kurznarkose beim Kaninchen ist die in dieser Arbeit angewendete Kombinationsanästhesie mit Alfentanil und Etomidat vornehmlich in folgenden Punkten einer Prüfung zu unterziehen und ggf. mit herkömmlichen Kurznarkoseverfahren, speziell mit der Propanidid-Kurznarkose beim Kaninchen, zu vergleichen:
Klinischer Verlauf, Prämedikation und Dosierung der Kurznarkose und Beeinflussung der lebenswichtigen Funktionen Kreislauf und Atmung durch die Anästhesie.

I. Klinischer Verlauf, Prämedikation und Dosierung

Insgesamt entspricht der klinische Verlauf des hier geprüften Anästhesieverfahrens den Ansprüchen eines Kurznarkosemodells.
Die kurzfristige Chirurgische Toleranz wird unmittelbar nach der intravenösen Injektion erreicht, während der der Stellreflex verschwindet. Die Aufwachphase wird rasch überbrückt und die Rekonvaleszenz ist bald erreicht. Corneal- und Zwischenzehenreflex sind während der Chirurgischen Toleranz schwach erhalten, der Zwischenzehenreflex fiel bei einem Tier kurzfristig aus.
Zur Frage der optimalen Narkosetiefe beim Kaninchen sind in der Literatur unterschiedliche Auffassungen vertreten, wobei zum einen für einen erhaltenen Cornealreflex (137) und zum anderen für einen erhaltenen Zwischenzehenreflex plädiert wird (91). Nach RECHL (110) kann bei der Propanidid-Kurznarkose beim Kaninchen der Cornealreflex schwach erhalten bleiben, während der Zwischenzehenreflex ausfällt. SEILER (129) beobachtete beim Hund bei der von ihr als optimal herausgestellten Dosierung der Alfentanil/Etomidat-Kurznarkose einen über die Chirurgische Toleranzdauer erhaltenen Cornealreflex, der Zwischenzehenreflex war in dieser Zeit nicht auslösbar. Ein Tier zeigte bei noch tolerierter Intubation als Maß für die Chirurgische Toleranz einen positiven Zwischenzehenreflex. BUBMANN (11) stellte während der Chirurgischen Toleranz bei Ratten in Alfentanil/Etomidat-Narkose einen positiven Zwischenzehen- und Cornealreflex fest.
Zwei Aspekte dürfen in diesem Zusammenhang nicht übersehen werden.

Zum einen muß die Narkosetiefe bei Nagern anders beurteilt werden als bei den übrigen Kleinsäugern aufgrund deren hoher Reflexaktivität (43, 137, 147) und zum anderen ist eine individuell unterschiedliche Untersuchungstechnik bei der Reflexprüfung zu berücksichtigen. GIRNDT (45) z.B. setzte verschiedenes Instrumentarium zur Bestimmung der Reizstärke für ein Auslösen des Cornealreflexes während der Narkose ein.

Die hier untersuchte Kurznarkose bedingt eine hohe Exzitationsanfälligkeit der Kaninchen, wenn keine Prämedikation erfolgt. Die Exzitationserscheinungen reichten dabei von Myoklonien bis hin zu Konvulsionen, auch tonische Krämpfe traten auf.
In der Einleitungsphase sind verstärkte Exzitationsstadien für diese Erscheinungen verantwortlich zu machen, zumal bei jeder Narkose zum Erreichen des Toleranzstadiums (Narkosestadium III) ein Exzitationsstadium (Narkosestadium II) durchlaufen werden muß (40, 147). Die Exzitationen traten nach der intravenösen Injektion über mehrere Minuten auf, auch unter Alfentanil/Etomidat-Dosen, die m i t Azaperon-Prämedikation (0,25 mg/kg KG) eine der Zielsetzung voll entsprechende Narkose erzeugten. Es scheint, daß Alfentanil und/oder Etomidat die Erregungsschwelle im Narkosestadium II beim Kaninchen extrem herabsetzt und die Krampfbereitschaft, evtl. auch über dieses Stadium hinaus, aufrechterhält. Bereits geringe Mengen von Azaperon vermögen diese Erregungsschwelle aber wieder zuverlässig anzuheben.
Betrachtet man anhand der Literatur die Einzelkomponenten Alfentanil und Etomidat auf Exzitationserscheinungen hin, so fallen die unter Etomidat beim Menschen beobachteten Myoklonien auf. Die Ursache dafür ist nach DOENICKE et al. (24) und RENEMANN et al. (113) in der kortikalen Suppressionswirkung dieses Pharmakons mit daraus resultierender Enthemmung der Hirnstammaktivität zu suchen. Eine wirksame Gegenmaßnahme scheint hier die Prämedikation mit Diazepam (64) oder Dehydrobenzperidol (9, 83, 139) zu sein.
Ebenso kann Alfentanil nach WAUQUIER (146) den exzitationsfördernden Anästhetika zugeordnet werden. BROWN et al. (7) registrierten mit höheren Dosierungen als 0,01 mg/kg KG Alfentanil i.v. beim Kaninchen konvulsionsartige Krämpfe.

HAMP (50) konnte der Exzitationsanfälligkeit beim Hund nach Carfentanyl/Etomidat mit einer Prämedikation des Neuroleptikums Dehydrobenzperidol entgegentreten.
Die Exzitationsrate nach Alfentanil/Etomidat beim Hund wurde sowohl in Praxisuntersuchungen (36) als auch in experimentellen Untersuchungen (136) wirksam mit einer Azaperon-Prämedikation (0,25 mg/kg KG) gesenkt. Nach der Azaperon-Prämedikation zeigen die Hunde kein eingeschränktes Verhalten im Sinne einer Sedation. Der Effekt der sogenannten subklinischen Dosis von Azaperon (0,25 mg/kg KG) liegt also in der Ausschaltung der Exzitationen, während die willkürliche Motorik nicht eingeschränkt wird.
Der Einsatz der Azaperon-Prämedikation beim Kaninchen konnte die exzitatorischen Erscheinungen unter Alfentanil/Etomidat in der vorliegenden Untersuchung vollkommen eliminieren. Klinisch waren, wie auch beim Hund beschrieben, keine sedativen Eigenschaften nach der Prämedikation zu beobachten. Die Prämedikation mit Azaperon wird wohl ein unverzichtbarer Bestandteil des hier geprüften Kurznarkoseverfahrens mit Alfentanil und Etomidat beim Kaninchen bleiben.

Die Dosierungsempfehlung für Alfentanil/Etomidat konnte in diesen Untersuchungen wegen der stark unterschiedlichen individuellen Reaktionen der Kaninchen auf das Narkosegemisch hin nicht enger eingegrenzt werden. Die Initialinjektion (0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG Etomidat) und die daraufhin im Bedarfsfall notwendige Nachinjektion nach Wirkung berücksichtigt die individuell unterschiedliche Dosiswirkung der hier geprüften Narkotika beim Kaninchen, die auch im Rahmen anderer Narkoseverfahren bestätigt wird (33, 110).
Als Anhaltspunkt zum Erreichen einer Chirurgischen Toleranz beim Kaninchen mit Alfentanil/Etomidat scheint die Atemfrequenz geeignet zu sein, da diese beim Erreichen der Chirurgischen Toleranz in den vorliegenden Versuchen durchweg bei 30 - 40/min lag.
Kritisch zu werten ist die enge Sicherheitsbreite der hier untersuchten Kombinationsnarkose, da zwei Tiere im verwendeten Dosierungsspektrum mit einem Atemstillstand reagierten, wobei der eine durch leichte Thoraxmassage und der andere durch medikamentelles

Eingreifen zu beheben war. Das herkömmliche Morphin-Antidot Naloxon (Narkanti^{R}) zeigte sich hier voll wirksam, wie BROWN und PLEUVRY (8) in früheren Untersuchungen schon feststellten. Die Atemstillstände ereigneten sich jedoch nur bei den absoluten Dosierungsversuchen (Gruppe Ac), in keinem Falle bei der oben empfohlenen individuellen Dosierungsmethode (Gruppe Ad, Gruppe B).

II. Kreislaufparameter

Der Wachwert der Herzfrequenz reduziert sich maximal zur 3. Minute der Kurznarkose um etwa 26 % und hat sich zur klinischen Rekonvaleszenz auf gleicher Höhe mit Wach- und Prämedikationswert eingefunden. RECHL (110) stellte unter Propanidid-Kurznarkose nur eine 13 %-ige Erniedrigung der Herzfrequenz fest, die sich jedoch zum Untersuchungsende noch nicht auf dem Ausgangsniveau eingefunden hatte.
Beim Hund bewirkt die Kurznarkose mit Alfentanil/Etomidat ebenfalls eine 26 %-ige Herzfrequenzerniedrigung, die bei dieser Spezies jedoch zur 20. Minute noch signifikant erniedrigt bleibt und nicht zum Ausgangsniveau zurückgefunden hat (129).
In der vorliegenden Untersuchung verringerten sich nach der Prämedikation mit Azaperon der systolische, mittlere und diastolische Aortendruck signifikant um ca. 15 % zum Wachwert.
Mittlerer und diastolischer Blutdruck erreichen während der Narkose nochmals um 5 % niedrigere Werte und bleiben damit zum Wachwert signifikant tiefer. Alle drei Parameter pendeln sich jedoch zur Rekonvaleszenz in einer Ebene zwischen Wach- und Prämedikationswert ein.
Ebenfalls um etwa 20 % tiefer gelegene Blutdruckwerte verursachte die Kurznarkose beim Kaninchen mit Propanidid (110) und die Alfentanil/Etomidat-Kurznarkose beim Hund (129), wobei zu bemerken ist, daß bei diesen Verfahren keine Prämedikation eingesetzt wurde.
Der Grund für die beobachtete Beeinflussung der Kreislaufparameter beim Kaninchen ist wohl in einem Zusammenspiel der Wirkungen beider Einzelkomponenten der Alfentanil/Etomidat-Kurznarkose zu vermuten.
Alfentanil stimuliert in unteren Dosisbereichen die Vagusaktivität und könnte so zur Kreislaufbeeinflussung führen (19). Einen vorüber-

gehenden Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz stellten KRAMER et al. (79, 80) nach Alfentanil beim Menschen fest und machen eine periphere Vasodilatation für den Blutdruckabfall verantwortlich. Ähnliche Ergebnisse erbrachten die Untersuchungen von RUCQUOI (119) mit Alfentanil beim Hund.
Für Etomidat wurden bei Mensch und Tier (112, 151) meist geringe und nicht signifikante Kreislaufveränderungen registriert. HUGHES (65) allerdings beobachtete bei Kaninchen mit Dosierungen über 1 mg/kg KG Etomidat deutlich depressive Einflüsse auf die Kreislauffunktion.
Die Blutdrucksenkung nach Azaperon-Prämedikation ist wohl auf den alpha-adrenolytischen Effekt des Pharmakons zurückzuführen (51).

Insgesamt sind die Kreislaufwirkungen der hier angewendeten Alfentanil/Etomidat-Kurznarkose beim Kaninchen als relativ stabil zu bezeichnen. Die leichte Kreislaufdepression während der Narkose stellt sich im Vergleich zu der Propanidid-Kurznarkose beim Kaninchen in der Intensität etwa gleichwertig, in der Schnelligkeit zur Wiederherstellung von Kontrollwerten bei der Herzfrequenz günstiger dar.
Nicht übersehen werden darf in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß die während der Narkose abgefallenen Druckparameter und die erniedrigte Herzfrequenz die in der Literatur für das Kaninchen angegebenen physiologischen Grenzwerte nicht unterschreiten (Pa syst.: 85 - 140 mm Hg; Pa diast.: 50 - 180 mm Hg; HF 130 - 200 /min) (122).
Der Herzfrequenz-Wachwert ist demzufolge aufregungsbedingt erhöht und läßt deshalb eine nur eingeschränkte Interpretation des Gesamtversuchsablaufs in bezug auf die Herzfrequenz zu. Die Messung eines Wachwertes stellt allerdings den Normalstatus eines Tieres im Labor dar, da es sich meist in ungewohnter Umgebung und in Zwangslage (Testbox) befindet. Wegen der Notwendigkeit der raschen und frequenten Messungen nach der Injektion von Kurznarkotika ist eine Vorkatheterisierung der Gefäße unerläßlich. Die Gefäßkatheterisierung während der eigentlichen Narkoseuntersuchung würde zuviel Zeit (ca. 10 Minuten) beanspruchen.

III. Atemparameter

Die Atemfrequenz verhält sich der Wirkung eines atemdepressiven Morphinderivates bei der Anwendung von Alfentanil/Etomidat entsprechend, wie bei LEHMANN (84) beschrieben. Die Prämedikation mit Azaperon zieht einen leichten, jedoch nicht signifikanten Atemfrequenzabfall nach sich. Die Hauptursache für die Atemfrequenzreduktion während der Chirurgischen Toleranz dürfte wohl beim Alfentanil liegen, wie die Literatur bestätigt (7, 17, 53, 77, 121, 133), obgleich RENEMANN (114) nach Etomidat allein auch von Atemfrequenzabnahmen berichtet.
Auch bei dieser Beurteilung müssen erregungsbedingte Atemfrequenzerhöhungen des Wachwertes bei einem absoluten Frequenzvergleich mit Narkosewerten berücksichtigt werden, da nach SCHEUNERT und TRAUTMANN (122) beim Kaninchen Atemfrequenz-Ruhewerte von 40 - 60 /min die physiologische Norm markieren.

Durch die zum Wachwert erniedrigten O_2-Partialdrucke und den parallel dazu gegenüber dem Prämedikationswert signifikant angestiegenen CO_2-Partialdrucken während der Chirurgischen Toleranz findet eine temporäre Atemdepression ihren Ausdruck. Der signifikant zum Wachwert erniedrigte arterielle und venöse pH-Wert, der sich im übrigen gegen Ende des Versuchsablaufs wieder im Bereich der Kontrollwerte bewegt, zeigt, da er sich noch innerhalb der physiologischen Grenzwerte von 7,21 - 7,57 (arteriell) bewegt (2), zumindest die Tendenz zu einer Azidämie. Eine respiratorische oder metabolische Ursache für diese Tendenz ist in dem Verhalten der Parameter des Säure-Basen-Haushalts, Base-Excess und aktuelles Bikarbonat zu suchen.
Der Base-Excess fällt sowohl arteriell als auch venös in der Chirurgischen Toleranzphase signifikant ab, kehrt aber in der Postnarkotischen Phase auf seine Ausgangswerte zurück. Beim aktuellen Bikarbonat ergibt sich über den gesamten Versuchszeitraum keine statistische Abweichung, tendenzielle Verläufe lassen sich jedoch erkennen.
Bei einer reinen respiratorischen Azidose müßte der Base-Excess prinzipiell bei erhöhten aktuellen Bikarbonatwerten konstant bleiben

(131). Da hier jedoch der Base-Excess - als Maß der Abweichung von der Gesamtpufferbase, also auch des Nicht-Bikarbonat-Puffers - einen signifikanten Abfall erfährt, scheint hier eine Mischung aus respiratorischer und metabolischer Ursache für die Tendenz zur Azidämie vorzuliegen. Eine reine metabolische Azidose würde sich durch reduzierten Base-Excess und gleichzeitig reduzierte Bikarbonat-Werte ausdrücken (131).
Das aktuelle Bikarbonat als wichtigstes Puffersystem ist jedoch im vorliegenden Fall allem Anschein nach im Stande, die Blutpufferung ohne statistisch veränderte Werte zu bewerkstelligen.
Der Oxyhämoglobingehalt als Maß der O_2-Sättigung ist arteriell und venös während der Kurznarkose signifikant zum Wachwert erniedrigt, erreicht jedoch zur Rekonvaleszenz hin das Niveau der Wachwerte. Die Erniedrigung ist infolge des pCO_2-Anstiegs als Ausdruck der Atemdepression und daraus resultierender pH-Wert-Senkung als eine Rechtsverschiebung der O_2-Dissoziationskurve zu sehen (Bohr-Effekt).
Der erniedrigte O_2-Partialdruck ist ebenfalls für die schwächere Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff verantwortlich zu machen, wie oben beschrieben wirkt sich dieser Sachverhalt aber nur geringfügig in Richtung auf eine metabolische Azidose aus.
Nur der venöse Hämoglobingehalt ist zur Chirurgischen Toleranzphase signifikant erniedrigt, bleibt jedoch in den als physiologisch angegebenen Grenzwerten von 8 - 15 % (122). Dieser Sachverhalt könnte ein von ERHARDT et al. (37) vermutetes temporäres Versacken von Erythrozyten in der Milz während der Narkose bestätigen.

Die Frage der Beteiligung der Einzelkomponenten der hier verwendeten Kombinationsnarkose bei der atemdepressiven Wirkung kann größtenteils nur durch Literaturstudien der einzelnen Pharmakon-Eigenschaften beantwortet werden.
BROWN et al. (7) wiesen auf eine Atemfrequenzreduktion mit zusätzlicher Abnahme des Atemminutenvolumens bei 0,006 - 0,01 mg/kg KG Alfentanil i.v. beim Kaninchen hin.
Beim Hund registrierten D'AUBIOUL et al. (17) nach 0,0125 mg/kg KG Alfentanil i.v. einen signifikanten CO_2-Partialdruckanstieg im ar-

teriellen Blut, der Base-Excess wurde damit negativ beeinflußt. Ab 0,1 mg/kg KG ist ein steigender Laktatspiegel für eine metabolische Azidose verantwortlich zu machen.
Für Etomidat wurde beim Hund unter 3 mg/kg KG i.v. keine bemerkenswerte Atemdepression erkannt, oberhalb dieser Dosierung fiel der arterielle pH-Wert und der O_2-Partialdruck bei gleichbleibender Atemfrequenz und konstantem Atemminutenvolumen signifikant ab. Die Autoren lasten dies einer vermehrten Totraumventilation und einer reduzierten alveolären Ventilation an. RENEMANN et al. (114) hatten nach 2,5 mg/kg KG Alfentanil bei Hunden einen CO_2-Partialdruckanstieg mit fallendem pH-Wert und gleichbleibendem Base-Excess ausschließlich respiratorischen Ursachen zugeschrieben. In der Humanmedizin werden überwiegend keine bis leichte Einflüsse von Etomidat auf die Atmung postuliert (23, 56). Bei der einzelnen und kombinierten Anwendung von Alfentanil/Etomidat hatten HARTUNG und MERTEN (53) nach Etomidat nur eine kurzfristige Apnoe konstatiert, während Alfentanil längerfristige Apnoe, verändertes Atemzugvolumen und erhöhtes endexspiratorisches CO_2 zur Folge hatte. Durch Etomidat wurde die Wirkung von Alfentanil auf die Atemfunktion in der Kombination jedoch nicht verstärkt.
Azaperon hat auf die Atemfunktion nach NIENABER (105) über die Gesamtwirkungsdauer eine abfallende Tendenz, die jedoch durch eine stärkere Atemtiefe kompensiert werden soll (14).
In der vorliegenden Studie hatte die Prämedikation nach 10 Minuten jeweils auf Atemfrequenz, arteriellen pH-Wert und Base-Excess einen leicht rückläufigen, aber nicht signifikanten Einfluß.

Der Hauptanteil der atemdepressiven Wirkung muß wohl dem Alfentanil zugemessen werden, während Etomidat wahrscheinlich eine unterstützende Funktion dabei ausübt, wie aus Untersuchungen von RENEMANN et al. (115) zur Wechselwirkung eines Morphinderivats zu Etomidat gefolgert werden kann.

Der Vergleich mit der Propanidid-Kurznarkose beim Kaninchen zeigt dort eine Atemfrequenz während der Narkosephase von ca. 52/min (110), in der vorliegenden Studie von 40/min. Die pH-Werte beider

Kurznarkosen erfahren vergleichbare Einbußen. Der arterielle Oxyhämoglobingehalt zeigt sich während der Narkose mit Propanidid um etwa 4 %-Punkte günstiger, was wahrscheinlich auf den weniger reduzierten O_2-Partialdruck zurückzuführen ist.
Hierzu ist anzumerken, daß die venöse Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in der gesamten Versuchsperiode unter Alfentanil/Etomidat-Kurznarkose ein höheres Niveau aufweist und in der Postnarkotischen Phase nicht signifikant erniedrigt bleibt wie bei der Propanidid-Narkose (110), sondern auf die Kontrollwerte zurückkehrt. Dies deutet auf eine insgesamt günstigere Sauerstoffversorgungslage der Tiere bei der Alfentanil/Etomidat-Narkose sowie auf eine schnellere Wiederherstellung der physiologischen Norm hin.
Die schnellere Rückkehr auf die physiologische Norm wird auch durch einen Vergleich der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz beider Kurznarkosen beim Kaninchen bestätigt. Dieser Parameter zeigt die Sauerstoffausnutzung des Organismus an. Beide Narkoseverfahren weisen einen nur geringen Anstieg dieses Parameters in der Chirurgischen Toleranzphase auf. Während bei der Alfentanil/Etomidat-Narkose in der Postnarkotischen Phase wieder Kontrollwerte erreicht werden, zeigt sich unter Propanidid in dieser Phase eine weiter ansteigende Tendenz dieses Parameters.

Die Parameter, die anzeigen, in welchem Maße der Organismus die reduzierte Atemfunktion verkraftet, stellen sich bei der Alfentanil/Etomidat-Narkose besser als bei der Propanidid-Narkose dar.
Sowohl im Kriterium des absoluten Abfalls des Base-Excess in der Narkosephase als auch der tendenziellen Rückkehr auf Wachwerte, erweist sich die Kombinationsnarkose günstiger.
Im gesamten Untersuchungszeitraum zeigt sich keine statistische Veränderung des aktuellen Bikarbonats bei der Kombinations-Kurznarkose im Gegensatz zur Mononarkose mit Propanidid, die in der Postnarkotischen Phase signifikant erniedrigte Werte aufweist.
Beim Hund (129) sind in bezug auf die atemdepressive Wirkung von Alfentanil/Etomidat ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Untersuchung registriert worden. Im Unterschied zur Anwendung beim Kaninchen konnte jedoch beim Hund keine statistische Veränderung des Oxy-

hämoglobingehaltes während der Kurznarkose festgestellt werden. Die statistisch signifikanten Veränderungen dieses Parameters beim Kaninchen können jedoch, wie oben dargestellt, keine deutliche Hinwendung zu einer metabolischen Azidose hervorrufen.

IV. Schlußfolgerung

Soweit es aus den registrierten Ergebnissen zu übersehen ist, stellt sich die Anwendung der Kombination Alfentanil/Etomidat als eine probate Methode zur Kurznarkose beim Kaninchen heraus.
Ein Vorteil gegenüber der Methode mit Propanidid ergibt sich bei annähernd gleicher Kreislaufbeeinflussung und etwas günstigerer Beeinträchtigung der Atem- und Säure-Basen-Parameter während der Chirurgischen Toleranzphase vornehmlich durch die in der Tendenz günstigere Beeinflussung und im Resultat schnellere Wiederherstellung der Wachwerte wichtiger Parameter während der Postnarkotischen Phase.
Eine beim Kaninchen nachgewiesene Histaminliberierung durch Propanidid (110) im Vergleich zu einer möglichen Freisetzung dieses physiologisch hochwirksamen biogenen Amins durch die hier untersuchte Kombinationsnarkose ist Gegenstand von z.Zt. anlaufenden Untersuchungen. Bei den Einzelkomponenten der Kombinationsnarkose Alfentanil/Etomidat konnte jedenfalls keine Histamfreisetzung festgestellt werden (25, 28, 81).
Die im Anfangsstadium stehenden, in eigenen Untersuchungen gewonnenen positiven Erfahrungen zur beliebigen Prolongation der Kurznarkose Alfentanil/Etomidat mit alleiniger Etomidat-Infusion sollte die Aufgabenstellung von weiterführenden Untersuchungen sein.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Nach einer einleitenden Beschreibung der Besonderheiten einer Narkose beim Kaninchen wird anhand der Literatur auf chemische und pharmakologische Eigenschaften der in der vorliegenden Studie zur Anwendung kommenden Anästhetika Alfentanil, Etomidat und Azaperon eingegangen.

2. Bei insgesamt 40 Bastardkaninchen wurde die Anwendung der Kombination Alfentanil als Analgetikum und Etomidat als Hypnotikum auf ihre Eignung als Kurznarkose geprüft.
Ein beim Hund ermitteltes optimales Verhältnis der beiden Komponenten (0,015 mg Alfentanil : 1 mg Etomidat) wurde an die erforderliche Dosishöhe beim Kaninchen angepaßt.

3. Die Eingliederung einer Prämedikation mit dem Neuroleptikum Azaperon (0,25 mg/kg KG) in das Narkoseverfahren wurde als notwendig erachtet, da mittels dieser Prämedikation einer auf die Kombinationsnarkose hin beobachteten Exzitationsanfälligkeit wirksam begegnet werden konnte.

4. Die Dosierungsempfehlung (Initialdosis 0,03 mg Alfentanil und 2 mg Etomidat /kg KG i.v. innerhalb von 20 Sekunden, falls erforderlich Nachdosierung, zum Erreichen einer Chirurgischen Toleranz von 5 - 9 Minuten) berücksichtigt eine individuell unterschiedliche Dosis-Wirkung der hier erprobten Kurznarkotika beim Kaninchen.

5. Während des Versuchsablaufs wurden Reflexe zur Beurteilung der Narkosetiefe und klinische Erscheinungen beobachtet. Ferner wurden Kreislaufparameter (Herzfrequenz, systolischer, diastolischer und mittlerer Aortendruck), Atemparameter (Atemfrequenz, O_2- und CO_2-Partialdruck, Hämoglobingehalt, Oxyhämoglobingehalt, arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz), Parameter des Säure-Basen-Haushalts (pH-Wert, Base-Excess, aktuelles Bikarbonat) ermittelt und einem statistischen Vergleich

zur Beurteilung einer Beeinflussung wichtiger Organfunktionen durch die Anästhetika unterzogen.

6. Die Bewertung dieses Vergleiches und die Gegenüberstellung der Kurznarkosemethode mit Propanidid weisen die Alfentanil/Etomidat-Kombination als eine durchaus geeignete Alternativmethode für eine Kurznarkose beim Kaninchen aus.

Summary

Investigation of the Short-Acting Combined Anesthesia with Alfentanil and Etomidat in the Rabbit

1. The special problems of anesthesia in rabbits are described. Based on a literature study, the chemical and pharmacological properties of the following proposed anesthetics Alfentanil, Etomidat and Azaperon were investigated.

2. The combination of Alfentanil as an analgesic and Etomidat as a hypnotic was investigated for its suitability as a short-acting anesthetic in 40 mongrel rabbits.
The optimum ratio of both components as determined for the dog (0,015 mg Alfentanil : 1 mg Etomidat) was adjusted for the rabbit.

3. It was found necessary to include the neuroleptic Azaperon (0,25 mg/kg b.wt.) as a preanesthetic. In this way, it was possible to counteract the excitation phase.

4. The recommended dosage (initial dosage 0,03 mg Alfentanil and 2 mg Etomidat/kg b.wt. within 20 seconds, additional application as necessary to achieve a surgical tolerance of 5 - 9 min) takes into consideration the individual dosage of these short-acting anesthetics in rabbits.

5. Reflexes were checked throughout the investigation period in order to determine the depth of anesthesia and clinical reactions.
In addition, the following parameters were determined: circulatory (heart frequency, systolic, diastolic and average aortic pressure), respiratory (respiratory rate, oxygen and carbondioxide partial pressures, content of hemoglobin, arteriovenous oxygen-concentration differences), acid-base balance (pH, base excess, actual bicarbonate) and statistically evalu-

ated in order to study the effect of the anesthetics on important organ functions.

6. The evaluation of the combined anesthesia Alfentanil/Etomidat and the comparison with Propanidid shows that Alfentanil/Etomidat ist an acceptable alternative as a short-acting anesthesia in the rabbit.

F. LITERATURVERZEICHNIS:

1. ADMIRAAL, P. V.:
Etomidate, a New Short-Acting Hypnotic.
Paper presented at the International Round Table "Anaesthesia with Doperidol and Fentanyl", St. Paul de Vence, March 1974

2. ALTMANN, Ph. L. and D. S. DITTMER:
Blood and Other Body Fluids.
Federation of American Societies for Exp. Biology, Bethesda, Maryland, III. Aufl. (1971)

3. BAIKER-HEBERLEIN, P. KENINS, H. KIKILLUS, H.-M. MEINCK and E. D. SCHOMBURG:
Investigations on the Site of the Central Nervous Action of the Short-Acting Hypnotic Agent R-(+)-Ethyl-1-(alpha-Methyl-Benzyl) Imidazole-5-Carboxylate [Etomidate] in Cats.
Anaesthesist 28, 78 - 84 (1979)

4. BECKER, M., R. BEGLINGER:
Die vergleichende Betrachtung der Vitalfunktionen nach Neuroleptika- und Narkosemittelapplikation beim Schwein.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 87, 165 - 170 (1974)

5. BLEIE, H., R. FOSSE, L. GRAN, R. JEPPSSON, H. MAARTMAN-MOE:
Intralipid as Solvent for Etomidate.
IVth European Congress of Anaesthesiology, Royal Festival Hall London, September 1982

6. BOVILL, J. G., P. S. SEBEL, C. L. BLACKBURN and J. HEYKANTS:
The Pharmacokinetics of Alfentanil (R 32 209): a New Opiate Analgesic.
Unveröffentlicht (1981)

7. BROWN, J. H., B. J. PLEUVRY, B. KAY:
Respiratory Effects of a New Opiate Analgesic, R 39 209 in the Rabbit: Comparison with Fentanyl.
Brit. J. Anaesth. 52, 1101 - 1106 (1980)

8. BROWN, J. H., B. J. PLEUVRY:
Antagonism of the Respiratory Effects of Alfentanil and Fentanyl by Naloxone in the Conscious Rabbit.
Brit. J. Anaesth. 53, 1033 - 1037 (1981)

9. BRÜCKNER, J. B., B. MARQUARDT, M. KHAN RAHMANN, J. PASSIAN, A. WEYMAR:
Anästhesieeinleitung mit Etomidate - Ergebnisse der klinischen Prüfung.
6. Bremer NLA-Symposium, 24. - 26. Mai 1974

10. BRÜCKNER, J. B., J. W. GETHMANN, D. PATSCHKE, J. TARNOW und A. WEYMAR:
Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den Kreislauf des Menschen.
Anaesthesist 23, 322 - 330 (1974)

11. BUBMANN, H.:
Die Narkose mit Alfentanil und Etomidat bei der Ratte.
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)

12. CHILD, K. J., J. P. CURRIE, B. DAVIS, M. G. DODDS, D. R. PEARCE and D. J. TWISSELL:
The Pharmacological Properties in Animals of CT 1341 - a New Steroid Anaesthetic Agent.
Brit. J. Anaesth. 43, 2 - 13 (1971)

13. CHIU, H. H. and W. K. VAN
Clinical Evaluation of Etomidate as an Induction Agent.
Anaesth. Intens. Care 6, 129 - 133 (1978)

14. CLARKE, K. W.:
Effect of Azaperone on the Blood Pressure and Pulmonary Ventilation in Pigs.
Vet. Rec. 85, 649 - 651 (1969)

15. COLVIN, M. P., T. M. SAVEGE, P. E. NEWLAND, E. J. M. WEAVER, A. F. WATERS, J. M. BROOKS and R. INNISS:
Cardiorespiratory Changes Following Induction of Anaesthesia with Etomidate in Patients with Cardiac Disease.
Brit. J. Anaesth. 51, 551 - 556 (1979)

16. CORNET, A.:
Vergleichsuntersuchungen der intravenösen Ketamin-Xylazinnarkose mit der Pentobarbitalnarkose beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München 1982

17. D'AUBIOUL, J., W. VAN GERVEN, L. WOUTERS, M. VAN REUSEL, R. XHONNEUX and R. RENEMAN:
Cardiovascular and Respiratory Effects of Alfentanil in Conscious Dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 39 209/23 (1982)

18. DE CASTRO, J.:
Analgesic Anaesthesia with R 39 209, a New Short-Acting Morphinomimetic (First Clinical Trial).
Unveröffentlicht, Janssen Pharmac. (1977)

19. DE CASTRO, J., A. VAN DE WATER, L. WOUTERS, R. XHONNEUX, R. RENEMAN and B. KAY:
Comparative Study of Cardiovascular, Neurological and Metabolic Side Effects of Eight Narcotics in Dogs.
Acta Anaesth. Belg. 30, 5 - 99 (1979)

20. DE CASTRO, J. and J. MATTEZ:
A New Short-Acting Morphinomimetic R 39 209 Combined with Etomidate or Flunitrazepam and Droperidol for Total Intravenous Anaesthesia.
A Comparative Clinical Investigation.
Unveröffentlicht (1981)

21. DE RUITER, G. R., D. T. POPESCU, J. B. SMEEKENS, A. G. DE BOER en D. D. BREIMER:
De Farmacokinetiek van Etomidaat.
Symposium Utrecht, 2. Dezember 1978, Janssen Pharmac. (1979)

22. DOENICKE, A., W. LORENZ:
Nachweis von Histaminfreisetzung bei hypotensiven Reaktionen nach Propanidid und ihre Prophylaxe und Therapie mit Corticosteroiden.
Aus: Anästhesie und Wiederbelebung, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, Bd. 74, 189 - 199 (1973)

23. DOENICKE, A., E. WAGNER, K. H. BEETZ:
Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica (Propanidid, Etomidate, Methohexital).
Anaesthesist 22, 353 - 356 (1973)

24. DOENICKE, A., J. KUGLER, G. PENZEL, M. LAUB, L. KALMAR, I. KILLIAN, und H. BEZECNY:
Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbiturat-freien i.v. applizierbaren Hypnoticum.
Anaesthesist 22, 357 - 366 (1973)

25. DOENICKE, A., W. LORENZ, R. BEIGL, H. BZECNY, G. UHLIG, L. KALMAR, B. PRAETORIUS and G. MANN:
Histamine Release after Intravenous Application of Short-Acting Hypnotics. A Comparison of Etomidate, Althesin (CT 1341) and Propanidid.
Brit. J. Anaesth. 45, 1097 - 1104 (1973)

26. DOENICKE, A., D. GABANYI, H. LEMCE, M. SCHÜRK-BULICH:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika (Etomidate, Propanidid, Methohexital).
Anaesthesist 23, 108 - 115 (1974)

27. DOENICKE, A. W. LORENZ:
Histaminfreisetzung durch Arzneimittel.
Anaesthesist 32, 39 (1983)

28. DOENICKE, A., H. SUTTMANN, CH. BRETZ, D. EPPICH, W. LORENZ, A. SCHMAL:
Alfentanil/Fentanyl - Histaminfreisetzung und Katecholamine.
Anaesthesist 32, 39 - 40 (1983)

29. DOWNING, J. W., A. J. COLEMAN, M. C. MAHOMEDY, D. E. JEAL and Y. H. MAHOMEDY:
Lateral Table Tilt for Caesarean Section.
Anaesthesia 29, 696 - 703 (1974)

30. DURET, J. L.:
Intravenous Anesthesia and Analgesia with Alfentanil and Etomidate for Operations of Short to Medium Duration.
Unveröffentlicht (1982)

31. EKHART, E., W. F. LIST:
Die Wirkung von Etomidate auf den Liquordruck.
Prakt. Anaesth. 13, 502 - 507 (1978)

32. ERHARDT, W., G. NEUMANN, U. PFEIFFER, M. BIRK und G. BLÜMEL:
Die Kombinationen von Etomidate und Fentanyl als Kurz- und Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin.
Anaesthesist 27, 228 - 233 (1978)

33. ERHARDT, W., I. WRIEDT-LÜBBE, M.-L. SCHMELLER, G. NEUMANN, CH. PFEIFFER, U. PFEIFFER, W. TÖLLE und G. BLÜMEL:
Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimentellen Chirurgie.
Anaesthesist 28, 359 - 367 (1979)

34. ERHARDT, W., G. NEUMANN, H. RECHL, A. CORNET, I. HARABACZ, U. PFEIFFER, H. J. REIMANN, G. BLÜMEL:
Methods of Anaesthesia in the Rabbit. (Abstract)
Zeitschr. f. Versuchstierk. 24, 32 (1982)

35. ERHARDT, W., M. HEBESTEDT, H. RECHL, V. RIEDL, J. BACHMEIER, W. BOLLWAHN, H. SCHEBITZ, G. BLÜMEL:
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon (R 1929) i.m. und Etomidat (R 16 659, R 16 660) i.v.
Tierärztl. Umschau 7, 463 - 468 (1983)

36. ERHARDT, W., H. OBERWALLNER, V. RIEDL, B. TIELEBIER-LANGENSCHEIDT, M. HAARMANN, G. BLÜMEL:
Eine prophylaktische Maßnahme zur Ausschaltung von Erregungszuständen vor, während und nach der Narkose durch Gabe subklinischer Dosen von Azaperon beim Hund.
Kongreßband, 29. Tagung der Fachgruppe Kleintierkrankheiten der DVG (WSAVA), Hannover 1983

37. ERHARDT, W.:
Persönliche Mitteilung (1983)

38. EVANS, R. H., R. G. HILL:
The GABA-Mimetic Action of Etomidate.
Proceedings of the B.P.S., 7. - 9. September 1977

39. FAMEWO, C. E., C. O. ODUGBESAN:
Further Experience with Etomidate.
Canad. Anaesth. Soc. J. 25, 130 - 132 (1978)

40. FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
B. I.-Wissenschaftsverlag, 3. Aufl. (1980)

41. FRAGEN, R. J., N. CALDWELL, E. A. BRUNNER:
Clinical Use of Etomidate for Anaesthesia Induction.
A Preliminary Report
Anaesth. Analg. 55, 730 - 733 (1976)

42. FRANCZUSZKI, D.:
Ein Beitrag zur Kurznarkose beim Kaninchen.
Kleintierpraxis 25, 175 - 178 (1980)

43. FRITSCH, R.:
Die Anaesthesie beim Versuchstier.
Aus: Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie.
Hrsg. R. Frey, W. Hügin und O. Mayrhofen, Springer Verlag,
Berlin - Heidelberg - New York, 3. Aufl., 835 - 842 (1972)

44. GHONEIM, M. M., M. J. VAN HAMME:
Hydrolysis of Etomidate.
Anaesthesiology 50, 227 - 229 (1979)

45. GIRNDT, O.:
Die Ermittlung der Wirkungsstärke von Schlafmitteln mit Hilfe der Körper-Stell- und Labyrinthreflexe; die relative Wirkungsstärke von Novonal, Neodorm und Veronal.
Naunyn-Schmiedeberg's
Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 164, 118 - 157 (1932)

46. GÖTZ, E.:
Wirkungen von Fentanyl, Droperidol und Etomidate auf Sauerstoffverbrauch und Gluconeogenese in der isolierten perfundierten Leber.
Anaesthesist 23, 331 - 333 (1974)

47. GOODING, J. M., G. CORSSEN:
Etomidate an Ultrashort-Acting Nonbarbiturate Agent for Anaesthesia Induction.
Anaesth. Analg. 2, 286 - 289 (1976)

48. GOODING, J. M., G. CORSSEN:
Effect of Etomidate on the Cardiovascular System.
Anaesth. Analg. 56, 717 - 719 (1977)

49. GOODING, J. M., W. T. WENG, R. A. SMITH, G. T. BERNINGER, R. R. KIRBY:
Cardiovascular and Pulmonary Responses Following Etomidate Induction of Anaesthesia in Patients with Demonstrated Cardiac Disease.
Anesth. Analg. 58, 40 - 41 (1979)

50. HAMP, W.:
Die Droperidol-Carfentanyl-Etomidate-Narkose beim Hund.
Vet. Med. Diss., München 1981

51. HAPKE, H. J., E. PRIGGE:
Herz- und Kreislaufwirkung von Azaperon.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79, 500 -504 (1972)

52. HARABACZ, I.:
Die Neuroleptanalgesie mit Ketamin-Xylazin i.m. beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München 1981

53. HARTUNG, E. und G. MERTEN:
Beeinflussung der Atmung durch die kombinierte Gabe von Alfentanil und Etomidat.
Zentraleuropäischer Anästhesiekongreß, Berlin,
15. - 19. September 1981

54. HEBESTEDT, A.:
Vergleichsuntersuchung verschiedener Anaesthesiemethoden bei der Maus. (Pentobarbital; Ketamin/Xylazin; Carfentanyl/Etomidate).
Vet. Med. Diss., München 1982

55. HEBESTEDT, M.:
Die Anästhesie beim Schwein unter Azaperon und Etomidate.
Vet. Med. Diss., München 1983

56. HEMPELMANN, G., W. HEMPELMANN, S. PIEPENBROCK, W. OSTER und G. KARLICZEK:
Die Beeinflussung der Blutgase und Hämodynamik durch Etomidate bei myokardial vorgeschädigten Patienten.
Anaesthesist 23, 423 - 429 (1974)

57. HENDRY, J. G. B., B. M. MILLER and N. W. LEES:
Etomidate in a New Solvent.
A Clinical Evaluation.
Anaesthesia 32, 996 - 999 (1977)

58. HERTRAMPF, B.:
Beeinflussung der Belastungsreaktion des Schweines durch Carazolol (Suacron^{R}) und der Kombination Carazolol (Suacron^{R}) - Azaperon (Stresnil^{R}).
Prakt. Tierarzt 4, 340 - 345 (1983)

59. HEYKANTS, J., J. SYMOENS, R. MARSBOOM:
On the Distribution and Metabolism of Azaperone (R 1929) in the Rat and Pig.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1357 - 1358 (1971)

60. HEYKANTS, J., J. BRUGMANS and A. DOENICKE:
On the Pharmacokinetics of Etomidate (R 26 490) in Human Volunteers: Plasma Levels, Metabolism and Excretion.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Clin. Res. Rep. R 26 490/1 (1973)

61. HEYKANTS, J. J. P., W. E. G. MEULDERMANS, L. J. M. MICHIELS, P. J. LEWI, P. A. J. JANSSEN:
Distribution, Metabolism and Excretion of Etomidate, a Short-Acting Hypnotic Drug in the Rat. Comparative Study of (R)-(+) and (S)-(-)Etomidate.
Arch. int. Pharmakodyn. 216, No. I, 113 - 129 (1975)

62. HILL, R. G., P. V. TABERNER:
Some Neuropharmacological Properties of the New Non-Barbiturate Hypnotic Etomidate,
(R+)-ethyl-1-(alpha-methyl-benzyl)imi- dazole-5-carboxylate).
Brit. J. Pharmacol. 54, 241 (1975)

63. HILLIDGE, L. J., P. LEES and L. SERRANO:
Influence of Azaperone and Metomidate on Cardiovascular and Respiratory Functions in the Pony.
Brit. vet. J. 131, 50 - 63 (1975)

64. HOLDCROFT, A., M. MORGAN, J. R. WHITMAN, J. LUMLEY:
Effect of Dose and Premedication on Induction Complications with Etomidate.
Brit. J. Anaesth. 48, 199 - 205 (1976)

65. HUGHES, R. L. and J. E. MacKENZIE:
An Investigation of the Centrally and Peripherally Mediated Cardiovascular Effects of Etomidate in the Rabbit.
Brit. J. Anaesth. 50, 101 - 108 (1978)

66. JANSSEN, P. A. J., C. J. E. NIEMEGEERS, K. H. L. SCHELLEKENS, F. M. LENAERTS:
Etomidate, a Potent, Short-Acting and Relatively Atoxic I.V. Hypnotic Agent in Rats.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1234 - 1243 (1971)

67. JANSSEN, P. A. J., C. J. E. NIEMEGEERS, R. P. H. MARSBOOM:
Etomidate, ein stark wirksames barbituratfreies Hypnotikum. Etomidat i.v. bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden.
Aus: Probleme der intravenösen Anästhesie, Hrsg. W. F. Henschel, peri-med Verlag, Erlangen, 145 - 183 (1974)

68. JANSSEN PHARMACEUTICA:
Male and Female Fertility Study in Wistar Rats (Segm. I).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 923 (1980)

69. JANSSEN PHARMACEUTICA:
Intravenous Embryotoxicity and Teratogenicity Study in Wistar Rats (Segm. II).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 924 (1980)

70. JANSSEN PHARMACEUTICA:
Embryotoxicity and Teratogenicity Study in Wistar Rats (Peri- and Postnatal Study) (Segm. III).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 925 (1980)

71. JANSSEN PHARMACEUTICA:
Intravenous Embryotoxicity and Teratogenicity Study in New Zealand White Rabbits (Segm. II).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 954 (1980)

72. JANSSEN PHARMACEUTICA:
Alfentanil, R 32 209.
A Potent Extremely Short-Acting and Safe Intravenous Narcotic Analgesic.
Investigational New Drug Brochure, First Edition (1981)

73. JANSSEN, P. F. M., R. XHONNEUX and P. LADURON:
Histamine Plasma Levels After Administration of Alfentanil or Sufentanil.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 33 800/14, R 39 209/20 (1982)

74. JONES, R. S.:
A Review of Tranquillisation and Sedation in Large Animals.
Vet. Rec. 90, 613 - 617 (1972)

75. KAY, B.:
A Clinical Assessment of the Use of Etomidate in Children.
Brit. J. Anaesth. 48, 207 - 211 (1976)

76. KAY, B.:
A Dose-Response Relationship for Etomidate, with Some Observations on Cumulation.
Brit. J. Anaesth. 48, 213 - 216 (1976)

77. KAY, B. and B. PLEUVRY:
Human Volunteer Studies of Alfentanil (R 39 209), a New Short-Acting Narcotic Analgesic.
Anaesthesist 35, 952 - 956 (1980)

78. KETTLER, D., H. SONNTAG, N. DONATH, REGENSBURGER, D. und H. D. SCHENK:
Hämodynamik, Myocardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate.
Anaesthesist 23, 116 - 121 (1974)

79. KRAMER, M., D. KLING, P. WALTER, B. VON BORMANN, G. HEMPELMANN:
Hämodynamische Aspekte zu Alfentanil.
4. Sertürner Workshop, Einbeck, 22. - 23. April 1982

80. KRAMER, M., D. KLING, P. WALTER, B. VON BORMANN und G. HEMPELMANN:
Alfentanil, ein neues kurzwirksames Opioid.
Hämodynamische und respiratorische Aspekte.
Anaesthesist 32, 265 - 271 (1983)

81. LADURON, P., P. F. M. JANSSEN, R. XHONNEUX:
Histamine Release in Dogs after Intravenous Injection of Etomidate.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Biol. Res. Rep., R 26 490/1 (1973)

82. LANG, E.:
Über die Anwendung von Azaperon beim Schwein.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 83, 141 - 143 (1970)

83. LEES, N. W. and J. G. B. HENDRY:
Etomidate in Urological Outpatient Anaesthesia.
Anaesthesist 32, 592 - 602 (1977)

84. LEHMANN, K. A.:
Opiate.
Deutsche Akademie für Anästhesiolog. Fortbildung, Refresher Course Köln, 20 (1982)

85. LEWI, P. J., J. J. P. HEYKANTS and P. A. J. JANSSEN:
Intravenous Pharmacokinetic Profile in Rats of Etomidate, a Short-Acting Hypnotic Drug.
Arch. Int. Pharmacodyn. 220, 72 - 85 (1976)

86. LIMMER, R.:
Die Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanil und Etomidat beim Kalb.
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)

87. LORENZ, W., A. DOENICKE, R. MEYER, H. J. REIMANN, E. WERLE:
Histamine Release in Man as Cause of Hypotensive Reactions after Anaesthesia with Propanidid.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pharmak., Suppl. to Vol. 270, R 90 (1971)

88. LORENZ, W., A. DOENICKE, R. MEYER, H. J. REIMANN, J. KUSCHE, H. BARTH, H. GIESING, M. HUTZEL, B. WEISSENBACHER:
Histamine Release in Man by Propanidid and Thiopentone: Pharmacological Effects and Clinical Consequences.
Brit. J. Anaesth. 44, 355 - 369 (1972)

89. MARSBOOM, R., J. SYMOENS:
Ervaringen met Azaperone (R 1929) als sedativum bij het varken.
Tijdschr. Diergeneesk. 1, 3 - 15 (1968)

90. MC CLAIN, D. A. and C. C. HUG:
Intravenous Fentanyl Kinetics.
Clin. Pharmacol. Ther. 28, 106 - 114 (1980)

91. MERKENSCHLAGER, M. und H. H. HILLER:
Schmerzausschaltung bei Laboratoriumstieren.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 88, 289 - 295 (1975)

92. MEULDERMANS, W., E. G. and J. J. P. HEYKANTS:
The Plasma Protein Binding and Distribution of Etomidate in Dog, Rat and Human Blood.
Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 221, 150 - 162 (1976)

93. MEULDERMANS, W., R. HURKMANS, J. HENDRICKX, R. WOESTENBORGHS, J. THIJSSEN, F. LENAERTS and J. HEYKANTS:
Plasma Levels, Excretion and Metabolism of Tritium-Labeled Alfentanil after Intravenous Administration in Dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 39 209/12 (1980)

94. MEULDERMANS, W., R. HURKMANS, J. HENDRICKX and J. HEYKANTS:
The Excretion and Metabolism of Tritium-Labeled Alfentanil after Intravenous Administration in Rats.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 39 209/11 (1981)

95. MICHIELS, M., R. HENDRICKX, L. MICHIELSEN, J. HEYKANTS and F. LENAERTS:
Plasma Levels and Tissue Distribution of Alfentanil (R 39 209) in Male Wistar Rat after a Single Intravenous Dose of 0,16 mg/kg.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep. R 39 209/11 (1981)

96. MORGAN, M., B. LUMLEY and J. G. WHITWAM:
Respiratory Effects of Etomidate.
Brit. J. Anaesth. 49, 233 - 236 (1977)

97. MOSS, E., D. POWELL, R. M. GIBSON and D. G. MC DOWALL:
Effect of Etomidate on Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure.
Brit. J. Anaesth. 51, 347 - 352 (1979)

98. NAGEL, M. L., W. W. MUIR, K. NGUYEN:
Comparison of the Cardiopulmonary Effects of Etomidate and Thiamylal in Dogs.
Am. J. Vet. Res. 40, 193 - 196 (1979)

99. NIEMEGEERS, C.:
The Pharmacology of R 1929 (Azaperone).
Unveröffentlicht (1966)

100. NIEMEGEERS, C. J. E.:
R 39 209, a Potent and Very Short-Acting Morphine Like Analgesic.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 39 209/1 (1977)

101. NIEMEGEERS, C. J. E., C. P. HÖRIG, R. S. RENEMAN:
Neuroleptanalgesie.
Pharmakologie und Pharmakokinetik.
Aus: Neuroleptanalgesie, Hrsg. W. F. Henschel, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1980)

102. NIEMEGEERS, C. J. E., P. A. J. JANSSEN:
Alfentanil (R 39 209) - a Particularly Short-Acting Intravenous Narcotic Analgesic in Rats.
Drug Dev. Res. 1, 83 - 88 (1981)

103. NIEMEGEERS, C. J. E. and F. AWOUTERS:
Narcotic Analgesic Activity and Safety of Alfentanil in Mice.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep. R 39 209/32 (1982)

104. NIEMEGEERS, C. J. E. und Ch. HÖRIG:
Alfentanil im Tierexperiment.
4. Sertürner Workshop, Einbeck, 22. - 23. April 1982

105. NIENABER, J.:
Zur Anwendung von Azaperon in der tierärztlichen Schweinepraxis.
Vet. Med. Diss., Hannover 1972

106. OBERHUBER, B.:
Die Anaesthesie mit Carfentanyl und Etomidate beim Meerschweinchen.
Vet. Med. Diss., München 1981

107. OJI, E. O. and A. HOLDCROFT:
Effect of Etomidate on the Intraocular Pressure in Rabbits.
Exp. Eye Res. 29, 429 - 435 (1979)

108. PFEIFER, G., G. TAUBERGER, J. SCHULTE AM ESCH:
Wirkungen von Etomidate auf den zentralen Sympathikus, die Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment.
Prakt. Anästh. 13, 495 - 501 (1978)

109. PFEUFER, G.:
Die Anästhesie mit Alfentanil und Etomidat beim Meerschweinchen.
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)

110. RECHL, H.:
Untersuchungen zur Propanidid-Orpe-Narkose beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München 1981

111. RECHL, H., W. ERHARDT, M. HEBESTEDT, V. RIEDL, W. BACHMEIER, H. SCHEBITZ, G. BLÜMEL:
Die Narkose beim Schwein mit Azaperon (R 1 929) i.m. und Etomidat (R 16 660) intraperitoneal.
Tierärztl. Umschau (in Druck)

112. RENEMANN, R. S., A. H. M. JAGENEAU, R. XHONNEUX and P. LADURON:
The Cardiovascular Pharmacology of Etomidate (R-26 490), a New Potent and Short-Acting Intravenous Hypnotic Agent.
Aus: Exc. med. Int. Congr. 347, 152 - 156 (1974)

113. RENEMAN, R. S.:
Etomidate and EEG.
Proceedings of an International Round Table Conference, Beerse, Unveröffentlicht, Janssen Pharmac. (1976)

114. RENEMANN, R. S., W. VAN GERVEN, R. KRUGER and R. XHONNEUX:
The Effect of Etomidate on Respiratory Rate and Arterial PO_2, PCO_2, pH and Base-Excess in Unaesthesized Dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 16 659/7 (1977)

115. RENEMANN, R. S., W. VAN GERVEN, R. KRUGER and R. XHONNEUX:
Interaction between Etomidate and Droperidol and Etomidate and Fentanyl.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 16 659/8 (1977)

116. RENOU, A. M., J. VERNHIET, P. MACREZ, P. CONSTANT, J. BILLEREY, M. Y. KHADAROO and J. M. CAILLE:
Cerebral Blood Flow and Metabolism during Etomidate Anaesthesia in Man.
Brit. J. Anaesth. 50, 1047 - 1051 (1978)

117. RIFAT, K., Z. GAMULIN et M. GEMPERLE:
Effets de l'Etomidate sur la ventilation et les gaz du sang.
Ann. Anesth. Franc. XVII, 11, 1217 - 1221 (1976)

118. RIFAT, K., Z. GAMULIN et M. GEMPERLE:
Etomidate: effets cardio-vasculaires du nouvel agent anesthesique intraveineux.
Canad. Anesth. Soc. J., Vol. 23, No. 5, 492 - 504 (1976)

119. RUCQUOI, M., F. CAMU and A. VAN DE VELDE:
Effects of High-Dose Fentanyl and Alfentanil during Basal Anesthesia and Prior to Surgery on Hemodynamics Oxygen Uptake and Myocardial Contractility.
Unveröffentlicht, Janssen Pharm. No. 27 517 (1982)

120. RUMMEL, W., E. SEIFEN:
Narkose, Injektion und Blutentnahme bei Versuchstieren.
Biochem. Taschenbuch, Hrsg. H.-J. Braun, 2. Teil, Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 324 - 329 (1956)

121. SCAMMAN, F. L., M. M. GHONEIM, K. KORTTILA:
Ventilatory and Mental Effects of Alfentanil and Fentanyl.
Unveröffentlicht, Janssen Pharm. No. 27 291

122. SCHEUNERT, A., A. TRAUTMANN:
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg (1976)

123. SCHOLZ, C.:
Die Anästhesie bei der Ratte mit Carfentanyl (R 33 799) und Etomidate (R 26 490).
Vet. Med. Diss., München 1980

124. SCHOMBURG, E. D. und M. BAIKER-HEBERLEIN:
Neurophysiologische Untersuchungen zur zentralnervösen Wirkung des Hypnoticums Etomidate an der Katze.
Anaesthesist 24, 269 - 272 (1975)

125. SCHÜTTLER, J., M. WILMS, P. M. LAUVEN, H. STOECKEL, A. KOENIG:
Pharmakokinetische Untersuchungen über Etomidate beim Menschen.
Anaesthesist 29, 658 - 661 (1980)

126. SCHÜTTLER, J., H. STOECKEL, M. WILMS, H. SCHWILDEN, P. M. LAUVEN:
Ein pharmakokinetisch begründetes Infusionsmodell für Etomidat zur Aufrechterhaltung von Steady-State-Plasmaspiegeln.
Anaesthesist 29, 662 - 666 (1980)

127. SCHÜTTLER, J. und H. STOECKEL:
Alfentanil (R 39 209), ein neues kurzwirkendes Opioid. Pharmakokinetik und erste klinische Erfahrungen.
Anaesthesist 31, 10 - 14 (1982)

128. SCHULZE, W., K. BICKHARDT, W. BOLLWAHN, G. VON MICKWITZ, H. PLONAIT:
Klinik der Schweinekrankheiten.
Verlag M. u. H. Schaper, Hannover (1980)

129. SEILER, R.:
Die Kurznarkose beim Hund mit Alfentanyl und Etomidate.
Vet. Med. Diss., München 1983

130. SIEPMANN, H. P. and E. HARTUNG:
Action of Alfentanil and Fentanyl on the Mechanics of Isolated Papillary Muscle.
Unveröffentlicht, Janssen Pharmac. No. 26 348 (1982)

131. SILBERNAGL, S., A. DESPOPOULOS:
Taschenatlas der Physiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979)

132. SPANOS, A., H. H. CHIU and C. Y. TYE:
Effects of Etomidate Given in Repeated Doses.
Anaesth. Intens. Care, 337 - 341 (1978)

133. SUTTMANN, H. and A. DOENICKE:
Interim Report on the Dose Establishment Study on Alfentanil.
Unveröffentlicht, Janssen Pharmac. No. 26 349 (1982)

134. SYMOENS, J.:
Vorbeugen und Heilung von Aggressivität und Streß bei Schweinen durch das Neuroleptikum Azaperon.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 77, 144 -148 (1970)

135. TARNOW, J., J. PASSIAN, D. PATSCHKE, A. WEYMAR, J. B. BRÜCKNER:
Nierendurchblutung unter Etomidate.
Anaesthesist 23, 421 - 422 (1974)

136. TIELEBIER-LANGENSCHEIDT, B.:
Die Kurznarkose beim Hund mit Azaperon-Prämedikation und Alfentanil/Etomidat.
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)

137. TOBER-MEYER, B.:
Vorschläge zur Narkose bei Kaninchen, Meerschweinchen und kleinen Nagern.
Kleintierpraxis 22, 335 - 346 (1977)

138. TONZER, G.:
Die Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanil und Etomidat bei Schaf und Ziege.
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)

139. URDINOVIC, S. and K. KAROUSSOS:
Experience with Etomidate: A Hypnotic for Induction of Anaesthesia.
J. Int. Med. Res. 6, 452 - 454 (1978)

140. VAN DE WATER, A., L. WOUTERS, R. XHONNEUX and R. S. RENEMAN:
The Cardiac and Hemodynamic Effects of Intravenous Injections of R 39 209 in Closed Chest Dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 39 209/17 (1981)

141. VAN HAMME, M. J., M. M. GHONEIM, J. J. AMBRE:
Pharmacokinetics of Etomidate, a New Intravenous Anesthetic.
Anesthesiology 49, 274 - 277 (1978)

142. VANDEN BUSSCHE, G., H. NOORDUIN:
Klinische Aspekte von Alfentanil. Eine Übersicht.
4. Sertürner Workshop, Einbeck, 22. - 23. April 1982

143. VOGELSANG, H. G.:
Praxisversuche zur Neuroleptanalgesie beim Schwein mit Azaperon und Metomidat.
Vet. Med. Diss., Hannover 1970

144. WASEL, E.:
Narkose bei kleinen Heimtieren.
Prakt. Tierarzt, Collegium veterinarium,
Sdnr. 4. April, 127 - 131 (1977)

145. WAUQUIER, A., D. ASHTON, G. CLINCKE, C. J. E. NIEMEGEERS, P. A. S. JANSSEN:
Etomidate, ein barbituratfreies Hypnotikum; antikonvulsive, antianoxische und hirnprotektive Wirkung im Tierexperiment.
Aus: Opitz, A., R. Degen
Anästhesie bei zerebralen Krampfanfällen und Intensivtherapie des Status epileptikus.
peri-med Verlagsges. mbH, Erlangen (1980)

146. WAUQUIER, A.:
Neurophysiologische Untersuchungen mit dem kurzwirksamen intravenösen narkotischen Analgetikum Alfentanil.
3. Int. Symp. über Anästh.-, Reanim.- u. Intensivbehandlungsprobl., Zürs, 6. - 13. Februar 1982

147. WESTHUES, M., R. FRITSCH:
Die Narkose der Tiere.
Bd. I und II, Paul Parey, Berlin (1961)

148. WEYMAR, A., F. EIGENHEER, J. W. GETHMANN, A. REINECKE, D. PATSCHKE, J. TARNOW und J. B. BRÜCKNER:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate (R 26 490 - Sulfat) auf den Kreislauf und die myokardiale Sauerstoffversorgung.
Anaesthesist 25, 150 - 157 (1974)

149. WIRTH, W., F. HOFFMEISTER:
Estudios farmacologicos con propanidida.
Folia Med. 57 (2), 179 - 206 (1968)

150. WURSTER, H.:
Zur Anaesthesie beim Kaninchen.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 86, 354 - 355 (1973)

151. XHONNEUX, R., E. CARMELIET, R. S. RENEMAN:
The Electrophysiological Effects of Etomidate (R 26 490), a New, Short-Acting Hypnotic in Various Cardiac Tissues.
Exc. Med. Int. Congr. 347, 157 - 161 (1974)

152. ZACHARIAS, M., J. W. DUNDEE, R. S. J. CLARKE, J. E. HEGARTY:
Effect of Preanaesthetic Medication on Etomidate.
Brit. J. Anaesth. 51, 127 - 133 (1979)

153. ZISTL, P.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Gefäßverträglichkeit von Etomidate.
Med. Diss., München 1974

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. H. Schebitz, Vorstand der Chirurgischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Universität München, danke ich für die Überlassung des Themas und für seine fachliche Beratung.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel, Direktor des Institutes für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die jederzeit gewährte Unterstützung.

Besonders herzlich sei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt gedankt, der mit seinem fachlichen Wissen und organisatorischem Engagement die Durchführung der Arbeit gewissenhaft betreute.

Allen Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Chirurgie danke ich für ihr Entgegenkommen. Besonders hilfreich waren mir Frau B. Pichotka und Frau C. Kaiser bei den notwendigen operativen Eingriffen vor den Untersuchungen sowie das Personal im Tierbereich bei der Betreuung der Tiere. Herrn V. Riedl danke ich für die technische Beratung bei den Untersuchungen und Herrn Dipl.-Ing. G. Weithmann für die Erstellung der Statistik.

Frau E. Schreiber und Herrn U. Graebert danke ich für ihre Mühe bei der äußeren Gestaltung der Arbeit.

Schließlich möchte ich der Fa. JANSSEN PHARMACEUTICA, Beerse, Belgien, für die Bereitstellung von Medikamenten und Sachmitteln danken.

Lebenslauf

Manfred Horst Bauer,	geboren am 13.1.1956 in Hilbringen/Saar
Eltern:	Alfons und Marianne Bauer, geb. Haan
1962 - 1966	Besuch der Volksschule in Hilbringen/Saar
1966 - 1974	Besuch des Vinzenz-Pallotti-Kollegs in Rheinbach/Bonn, humanistisches Gymnasium mit angeschlossenem Internat
6. Juni 1974	Reifeprüfung
1974 - 1976	Dienstzeit bei der Bundesmarine
1976 - 1977	Studium der Oecotrophologie an der Landwirtschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
1977 - 1982	Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
20. Dezember 1982	Staatsexamen Tiermedizin und anschließende Approbation als Tierarzt
Dezember 1982 - November 1983	Doktorand am Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München